

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 290 915
A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 88107038.7

(51) Int. Cl.⁴: **C07D 311/30** , **C07D 405/12** ,
C07D 413/12 , **A61K 31/35**

(22) Anmeldetag: 03.05.88

(30) Priorität: 12.05.87 DE 3715779

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
17.11.88 Patentblatt 88/46

(84) Benannte Vertragsstaaten:
BE CH DE FR GB IT LI NL

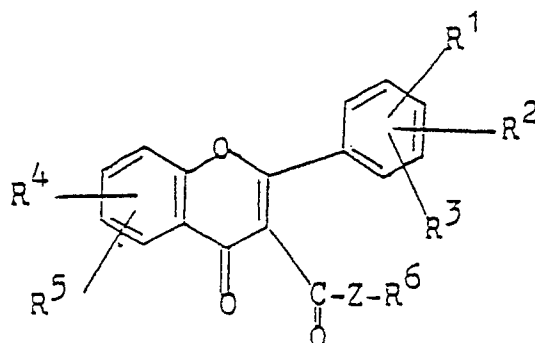
(71) Anmelder: Kali-Chemie Pharma GmbH
Hans-Böckler-Allee 20 Postfach 220
D-3000 Hannover 1(DE)

(72) Erfinder: Walenta, Rainer
Jürsegrund 12
D-3002 Wedemark 1(DE)
Erfinder: Müller-Peddinghaus, Reiner
Römerfeld 14
D-5060 Bergisch-Gladbach 2(DE)
Erfinder: Ban, Ivan
Hedwigsweg 10
D-3000 Hannover 72(DE)
Erfinder: Wurl, Michael
Brosangstrasse 7
D-3008 Garbsen 5(DE)
Erfinder: Preuschoff, Ulf
Sonnenweg 8
D-3014 Laatzen(DE)

(74) Vertreter: Lauer, Dieter, Dr.
c/o Kali-Chemie Aktiengesellschaft Postfach
220
D-3000 Hannover 1(DE)

(54) Flavon-3-carbonsäure-Verbindungen sowie Verfahren, Zwischenprodukte zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

(57) Es werden neue Flavon-3-carbonsäure-Verbindungen der allgemeinen Formel I



I

EP 0 290 915 A2

worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 Wasserstoff, niederes Alkyl, Halogen, Hydroxy, oder veräthertes oder verestertes Hydroxy bedeuten und $Z-R^6$ für einen basisch substituierten Alkoxy-oder Aminorest steht, sowie Verfahren und Zwischenprodukte zu ihrer Herstellung beschrieben. Die Verbindungen besitzen pharmakologische, insbesondere entzündungshemmende Eigenschaften.

Flavon-3-carbonsäure-Verbindungen sowie Verfahren, Zwischenprodukte zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue basische Flavon-3-carbonsäureamid- und -ester-Verbindungen und deren Salze und N-Oxide sowie diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zubereitungen und Verfahren zu ihrer Herstellung und Flavon-3-carbonsäure-Zwischenprodukte.

In einer Arbeit von A. Costa et al (J.Chem.Soc. Perkin I (1985), 799) über Lithiierung von Flavonen und Umsetzungreaktionen der lithiierten Produkte sind die 3-Flavoncarbonsäure, die 2'-Methoxy-3-flavoncarbonsäure und die 5,7-Dimethyl-3-flavoncarbonsäure beschrieben worden. Für diese Verbindungen ist jedoch bisher keine pharmakologische Wirksamkeit bekannt.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Arzneimittel mit entzündungshemmenden Eigenschaften zu entwickeln. Ferner liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, neue Flavon-Verbindungen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften herzustellen.

Es wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäßen neuen basischen 3-Flavoncarbonsäure-Derivate wertvolle pharmakologische Eigenschaften, insbesondere die Sauerstoffradikalbildung in Entzündungszellen hemmende Eigenschaften, sowie auch Lipoxigenase hemmende und antiphlogistische Eigenschaften besitzen und ein günstiges Wirkungsprofil mit geringer Toxizität und guter Verträglichkeit aufweisen. Aufgrund ihrer Sauerstoffradikalfänger-Eigenschaften wirken die Substanzen entzündungshemmend und eignen sich als Antiinflammatorika und Antiphlogistika zur Behandlung von entzündlichen und allergischen Erkrankungen.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher neue basische Flavon-3-carbonsäure-Verbindungen der allgemeinen Formel I

(siehe Formel I)

worin

- R¹ Wasserstoff, niederes Alkyl, Halogen, Hydroxy, niederes Alkylcarbonyloxy oder eine R⁹-O-Gruppe, worin R⁹ für eine Alkyl- oder Alkenylgruppe mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen steht, bedeutet,
- R² Wasserstoff, niederes Alkyl, Halogen, Hydroxy, niederes Alkylcarbonyloxy oder eine R⁹-O-Gruppe, worin R⁹ obige Bedeutung besitzt, bedeutet, und
- R³ Wasserstoff, niederes Alkyl, Halogen, Hydroxy, niederes Alkylcarbonyloxy oder eine 4 R⁹-O-Gruppe, worin R⁹ obige Bedeutung besitzt, bedeutet, oder
- von den Substituenten R¹ bis R³ zwei an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind und gemeinsam eine Alkylendioxygruppe mit 1-2 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei jedoch, wenn mehrere der Substituenten R¹ bis R³ sauerstoffhaltige Reste darstellen, diese Reste identisch sind,
- R⁴ Wasserstoff, niederes Alkyl, Halogen, Hydroxy, niederes Alkylcarbonyloxy oder eine R⁹-O-Gruppe, worin R⁹ obige Bedeutung besitzt, bedeutet, und
- R⁵ Wasserstoff, niederes Alkyl, Halogen, Hydroxy, niederes Alkylcarbonyloxy oder eine R⁹-O-Gruppe, worin R⁹ obige Bedeutung besitzt, bedeutet, oder
- R⁴ und R⁵ an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind und gemeinsam eine Alkylendioxygruppe mit 1-2 Kohlenstoffatomen bilden,
- wobei jedoch, falls beide Substituenten R⁴ und R⁵ sauerstoffhaltige Reste darstellen, diese Reste identisch sind, und, falls R¹, R² und/oder R³ Hydroxy- oder niedere Alkylcarbonyloxy-Gruppen darstellen, sauerstoffhaltige Reste R⁴ und/oder R⁵ mit diesen Gruppen identisch sind,
- R⁶ eine durch niederes Alkyl disubstituierte Aminogruppe, eine Pyridyl- oder Pyrimidylgruppe, eine 1-Benzylpiperidin-4-yl-Gruppe oder die Gruppe a darstellt,

(s. Formel a)

worin

- A eine Bindung, die Methylengruppe, Sauerstoff oder eine N-R⁷-Gruppe, bedeutet, worin
- R⁷ Wasserstoff, niederes Alkyl, eine Pyridyl- oder Pyrimidylgruppe oder eine gegebenenfalls durch niederes Alkyl oder Halogen substituierte Benzyl- oder Phenylgruppe bedeutet,
- Z eine Y-(CH₂)_n-Gruppe bedeutet, worin
- Y eine NR⁸-Gruppe, worin R⁸ Wasserstoff oder niederes Alkyl ist, oder, falls keiner der Reste R¹-R⁵ Hydroxy oder niederes Alkylcarbonyloxy ist, Y auch Sauerstoff bedeutet, und

n eine ganze Zahl von 2-4 oder, falls R^6 eine 1-Benzylpiperidin-4-yl-Gruppe ist, auch Null bedeutet, oder

Z auch eine Bindung bedeutet, falls R^6 für eine Gruppe a steht, worin A eine $N-R^7$ -Gruppe ist, sowie N-Oxide und/oder Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I.

5 Sofern in den Verbindungen der Formel I die Substituenten niedere Alkylgruppen darstellen oder enthalten, können diese gerade oder verzweigt sein und insbesondere 1 bis 4, vorzugsweise 1 bis 2 Kohlenstoffatome enthalten. Sofern die Substituenten Halogen darstellen oder enthalten, kommen insbesondere Fluor, Chlor oder Brom, vorzugsweise Chlor in Frage.

Die Substituenten R^1 bis R^3 im B-Ring des Flavon-Gerüsts stellen bevorzugt Wasserstoff oder einen sauerstoffhaltigen Rest dar. Alkoxyreste $-OR^9$ können geradkettig oder verzweigt sein und 1 bis 20, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome, enthalten und stellen bevorzugt Methoxyreste dar. Alkenyloxyreste $-OR^9$ können ebenfalls geradkettig oder verzweigt sein und 3 bis 20, vorzugsweise 3 oder 4 Kohlenstoffatome enthalten. Die Doppelbindung ist durch mindestens 1 Kohlenstoffatom von dem Sauerstoffatom getrennt. In niederen Alkylcarbonyloxy-Resten R^1-R^3 kann die Alkylgruppe geradkettig oder verzweigt sein und 1 bis 4, vorzugsweise 1 bis 2 Kohlenstoffatome, enthalten. Vorzugsweise stellen Alkanoyloxyreste R^1-R^3 Acetoxy dar. Vorzugsweise stellen 2 oder 3 der Substituenten R^1 bis R^3 Methoxy oder Hydroxy dar.

Für die Substituenten R^4 und R^5 des A-Ringes des Flavon-Gerüsts gilt das vorstehend für die Substituenten des B-Ringes Angegebene ebenfalls. R^4 und R^5 stellen bevorzugt Wasserstoff dar. Falls sowohl in dem A-Ring wie auch in dem B-Ring sauerstoffhaltige Substituenten enthalten sind, sind diese Substituenten zweckmäßigerweise identisch.

In dem Rest R^6 enthaltene Pyridyl- und Pyrimidyl-Gruppen R^7 oder R^8 sind niemals über ihr Stickstoffatom gebunden. Vorzugsweise sind diese Reste über das Kohlenstoffatom in 2-Stellung angebunden. Falls Z eine $Y-(CH_2)_n$ -Gruppe bedeutet, stellt Y vorzugsweise eine NR^8 -Gruppe dar, worin R^8 bevorzugt Wasserstoff bedeutet. Falls R^8 für niederes Alkyl steht, kann dieses geradkettig oder verzweigt sein und stellt bevorzugt Methyl dar. Falls R^6 durch Alkyl disubstituiertes Amino darstellt, enthalten die in R^6 enthaltenen Alkylgruppen 1 bis 4, vorzugsweise 1 bis 2 Kohlenstoffatome. Falls R^6 für einen Heterocyclus a steht, stellt A vorzugsweise eine $R^7-N<$ -Gruppe dar. Falls R^7 einen Phenylring darstellt oder enthält, kann dieser unsubstituiert oder mono-, di- oder tri-substituiert sein. Bevorzugt stellt R^6 einen durch einen cyclischen Rest, insbesondere einen Pyridylrest substituierten Piperazinring dar.

30 Erfindungsgemäß werden die neuen Flavon-3-carbonsäure-Verbindungen der Formel I und deren Säureadditionssalze und/oder N-Oxide erhalten, indem man in an sich bekannter Weise

a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia

(siehe Formel Ia)

35 worin $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$ und $R^{5'}$ die für R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme von niederem Alkylcarbonyloxy besitzen, Z obige Bedeutung besitzt und $R^{6'}$ die für R^6 angegebene Bedeutung mit Ausnahme solcher Gruppen, worin R^7 Wasserstoff bedeutet, besitzt, reaktive Derivate von Säuren der allgemeinen Formel II

40 (s. Formel II)

worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 obige Bedeutung besitzen, jedoch allfällige Hydroxygruppen mit einer Schutzgruppe versehen sind, mit Verbindungen der allgemeinen Formel III

45 (s. Formel III)

worin $R^{6'}$ und Z obige Bedeutung besitzen, umgesetzt, oder

b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ib

50 (s. Formel Ib)

worin n und R^8 obige Bedeutung besitzen, $R^{1''}$, $R^{2''}$, $R^{3''}$, $R^{4''}$ und $R^{5''}$ die für R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 angegebenen Bedeutung mit Ausnahme von Hydroxy und niederem Alkylcarbonyloxy besitzen, und $R^{6''}$ eine durch niederes Alkyl disubstituierte Aminogruppe oder die oben definierte Gruppe a bedeutet, Verbindungen der allgemeinen Formel IV

(s. Formel IV)

worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , n und R^8 obige Bedeutung besitzen und Hal Halogen bedeutet, mit Aminen der allgemeinen Formel V

5 (s. Formel V)

worin R^6 obige Bedeutung besitzt, umgesetzt, und gewünschtenfalls zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und/oder R^5 niedere Alkylcarbonyloxy-Gruppen bedeuten, in Verbindungen der Formel Ia, worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und/oder R^5 freie Hydroxygruppen bedeuten, diese zu niederen Alkylcarbonyloxy-Gruppen acyliert und/oder gewünschtenfalls zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und/oder R^5 freie Hydroxygruppen bedeuten, in Verbindungen der Formel I, worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und/oder R^5 niedere Alkoxygruppen bedeuten, diese in freie Hydroxygruppen überführt und/oder zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R^7 Wasserstoff bedeutet, aus erhaltenen Verbindungen der Formel I, worin R^7 Benzyl bedeutet, die Benzylgruppe abspaltet, und gewünschtenfalls Verbindungen der allgemeinen Formel I zu ihren N-Oxiden oxidiert und/oder in Säureadditionssalze überführt oder die Säureadditionssalze in die freien Verbindungen überführt.

Die Umsetzung von reaktiven Derivaten der Säuren der Formel II mit Aminen oder Alkoholen der Formel III gemäß Verfahrensvariante a) kann nach an sich zur Bildung von Amiden und Estern üblichen Acylierungsmethoden ausgeführt werden. Hierbei werden die Säuren in an sich bekannter Weise durch Überführung in ein reaktionsfähiges Derivat aktiviert. Als reaktionsfähige Säurederivate kommen beispielsweise gemischte Anhydride, z. B. Anhydride mit niederen Alkancarbonsäuren oder niederen Alkylsulfonsäuren, insbesondere Essigsäure oder Methansulfonsäure, oder Säurehalogenide, insbesondere Chloride oder Bromide, in Frage. Es eignen sich beispielsweise Säurederivate der Formel VI

25 (siehe Formel VI)

worin R^1 bis R^5 obige Bedeutung besitzen und X Halogen oder eine Acyloxygruppe $-OX'$ bedeutet, worin X' für niederes Alkylcarbonyl oder niederes Alkylsulfonyl steht.

30 Sofern in den Säuren der Formel II die Substituenten R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , und/oder R^5 freie Hydroxygruppen darstellen, müssen diese während der Umsetzung mit den Verbindungen der Formel III auf an sich bekannte Weise durch eine leicht wieder abspaltbare Schutzgruppe geschützt werden. Als Schutzgruppen eignen sich Acylgruppen, z.B. niedere Alkanoylgruppen, beispielsweise Acetylgruppen. Zweckmäßig werden Acylschutzgruppen eingeführt, bevor die Säuren der Formel II in ihre reaktionsfähigen Derivate überführt werden. Bei der Herstellung gemischter Anhydride mit niederen Alkancarbonsäuren kann die Einführung der Schutzgruppen auch gleichzeitig mit der Anhydridbildung erfolgen.

Die Überführung der freien Säuren der Formel II in reaktive Säurederivate erfolgt auf an sich bekannte Weise. So können Säurehalogenide der Formel VI z.B. durch Umsetzung der Säuren mit einem Säurehalogenid, beispielsweise Phosphortrichlorid, Phosphorpentachlorid, Phosphortribromid, Thionylchlorid oder Oxalylchlorid erhalten werden. Gewünschtenfalls kann die Umsetzung in Gegenwart von Pyridin oder einer anderen tertiären organischen Base durchgeführt werden. Gemischte Säureanhydride können z.B. durch Umsetzung von Säuren der Formel II oder deren Alkalimetallsalzen mit einem entsprechenden organischen Säurechlorid in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem Halogenkohlenwasserstoff, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base, beispielsweise Pyridin erhalten werden. Hierbei können allfällige freie Hydroxysubstituenten der Säuren der Formel II ebenfalls acyliert und so mit der für die nachfolgende Umsetzung nötigen Schutzgruppe versehen werden.

Die Umsetzung der Säurederivate der Formel VI mit den Verbindungen der Formel III kann in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen -30°C und Siedetemperatur des Lösungsmittels, vorzugsweise Temperaturen zwischen -20°C und Raumtemperatur, erfolgen. Als Lösungsmittel eignen sich halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid oder Chloroform, aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol oder Toluol, cyclische Äther wie Tetrahydrofuran oder Dioxan oder Gemische dieser Lösungsmittel. Gegebenenfalls kann die Umsetzung in Gegenwart eines säurebindenden Reagenzes durchgeführt werden. Als säurebindende Mittel eignen sich anorganische Basen, insbesondere Alkalimetallcarbonate und -hydroxide und organische Basen, insbesondere tertiäre Nialkylamine und Pyridine, wie z.B. Triäthylamin, Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin oder 4-Pyrrolidinopyridin. Statt einer Fremdbase kann auch ein Überschuß eines Amins der Formel III verwendet werden. Im Überschuß eingesetzte organische Basen können gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen.

Allfällige Acylschutzgruppen von Hydroxysubstituenten werden bei der Umsetzung bzw. im Zuge der

Aufarbeitung abgespalten und die Hydroxysubstituenten wieder freigesetzt.

Zweckmäßig kann die Aktivierung der Säure der Formel II durch Umsetzung zu einem gemischten Anhydrid in einem inerten organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem halogenierten Kohlenwasserstoff in situ erfolgen und das gebildete gemischte Anhydrid direkt anschließend mit der Verbindung der Formel III weiter umgesetzt werden.

Die Umsetzung der Säure der Formel II mit der Verbindung der Formel III kann zweckmäßigerweise auch in Gegenwart eines aus der Peptidchemie als zur Säureaktivierung für die Amidbildung geeignet bekannten Kopplungsreagenzes durchgeführt werden. Als Beispiele geeigneter Kopplungsreagenzien, welche die Umsetzung dadurch fördern, daß sie mit der Säure in situ unter Bildung eines reaktionsfähigen Säurederivates reagieren, seien insbesondere genannt Alkyl-, vorzugsweise Cycloalkylcarbodiimide, vorzugsweise Dicyclohexylcarbodiimid, Carbonyldiimidazol und N-Niederalkyl-2-halogenpyridiniumsalze, insbesondere Halogenide oder Tosylate, vorzugsweise N-Methyl-2-chlorpyridiniumjodid (siehe z.B. Mukayama in Angew. Chemie 91, 789-812). Die Umsetzung in Gegenwart eines Kopplungsreagenzes kann zweckmäßig bei Temperaturen von -30°C bis $+30^{\circ}\text{C}$ unter Benutzung von Lösungsmitteln wie halogenierten Kohlenwasserstoffen und/oder aromatischen Lösungsmitteln gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Amins durchgeführt werden.

Die Umsetzung von Verbindungen der Formel IV mit Aminen der Formel V gemäß Verfahrensvariante b) kann auf an sich bekannte Weise unter zur Alkylierung von Aminen üblichen Bedingungen erfolgen. Der Halogenrest Hal in den Verbindungen der Formel IV kann für Chlor, Brom oder Jod, vorzugsweise Brom, stehen. Zweckmäßig wird die Umsetzung in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt. Als Beispiel geeigneter Lösungsmittel seien Dimethylformamid, aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol oder Toluol oder halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan genannt. Gewünschtenfalls kann die Reaktion unter Zusatz einer organischen oder anorganischen Base durchgeführt werden. Es kann jedoch auch ein Überschuß des Amins der Formel V verwendet und dieses als interne Base benutzt werden. Falls Chloride oder Bromide der Formel IV eingesetzt werden, können zur Beschleunigung der Reaktion Jodidionen in Form eines Jodidsalzes, beispielsweise Kaliumjodid, zugesetzt werden.

Sofern die erhaltenen Verbindungen der Formel Ia freie Hydroxygruppen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und/oder R^5 enthalten, können diese gewünschtenfalls auf an sich bekannte Weise zu niederen Alkylcarbonyloxy-Gruppen acyliert werden. Die Acylierung erfolgt nach zur Esterbildung durch Acylierung üblichen Methoden, z.B. durch Umsetzung mit reaktiven Derivaten der Säuren der Formel VII (siehe Formel VII)

worin R^{10} niederes Alkyl bedeutet. Als reaktionsfähige Derivate eignen sich insbesondere Halogenide und Anhydride der Säuren der Formel VII. Die Umsetzung kann unter den vorstehend für die Umsetzung von reaktiven Derivaten der Säuren der Formel II mit Verbindungen der Formel III angegebenen Bedingungen erfolgen.

Verbindungen der Formel I, worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und/oder R^5 freies Hydroxy bedeuten, können zweckmäßig aus entsprechenden Verbindungen der Formel I, worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und/oder R^5 niederes Alkoxy, insbesondere Methoxy, bedeuten, durch Ätherspaltung hergestellt werden. Die Freisetzung der Hydroxygruppen kann nach an sich zur Phenolätherspaltung üblichen Methoden erfolgen. Als günstig erweist sich beispielsweise die Ätherspaltung durch Behandeln der Verbindungen mit Lewissäuren, insbesondere Bortribromid oder auch Trimethylsilyljodid in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, beispielsweise einem halogenierten Kohlenwasserstoff bei Temperaturen zwischen -100°C und $+50^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise zwischen 0°C und Raumtemperatur.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R^7 Wasserstoff bedeutet, kann aus entsprechenden Verbindungen der Formel I worin R^7 eine gegebenenfalls substituierte Benzylgruppe bedeutet, diese in an sich bekannter Weise hydrogenolytisch abgespalten werden.

Die Hydrogenolyse kann mit Wasserstoff unter Verwendung von Palladium/Kohle als Katalysator in einem organischen polaren Lösungsmittel, beispielsweise einem niederen Alkohol in Gegenwart einer unter den Reaktionsbedingungen stabilen Säure, beispielsweise einer Halogenwasserstoffsäure erfolgen.

Die Verbindungen der Formel I können in an sich bekannter Weise zu ihren entsprechenden N-Oxiden oxidiert werden. Die Oxidation kann z.B. mit Wasserstoffperoxid oder vorzugsweise mit organischen Persäuren in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittel, beispielsweise nach den in Chem. Rev. 68, 747 (1968) beschriebenen Verfahren, erfolgen. Insbesondere eignen sich als Oxidationsmittel Perbenzoesäuren, wie z.B. 3-Chlorperbenzoesäure. Als Lösungsmittel eignen sich z.B. halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, sofern die Verbindungen mehrere basische Zentren enthalten,

können die Stickstoffatome aller diese Zentren oxidiert werden.

Die Verbindungen der Formel I können auf an sich bekannte Weise aus dem Reaktionsgemisch isoliert und gereinigt werden. Säureadditionssalze können in üblicher Weise in die freien Basen überführt werden und diese gewünschtenfalls in bekannter Weise in pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze
5 überführt werden. Sofern die Verbindungen der Formel I mehrere basische Zentren enthalten, können sie Säureadditionssalze mit nur einem oder mit mehreren äquivalenten Säuren bilden.

Als pharmakologisch annehmbare Säureadditionssalze der Verbindungen I eignen sich beispielsweise deren Salze mit anorganischen Säuren wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder organischen Säuren wie Weinsäure, Benzoesäure, Essigsäure, Milchsäure, Zitronen-
10 säure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Niederalkansulfonsäuren, Benzolsulfonsäure oder Toluolsulfonsäuren.

Die als Ausgangsprodukte eingesetzten Flavon-3-carbonsäuren der Formel II, worin Hydroxysubstituenten gewünschtenfalls durch Acyl, insbesondere niederes Alkylcarbonyl, geschützt sein können, und ihre Salze mit Ausnahme der 3-Flavoncarbonsäure, der 2'-Methoxy-3-flavoncarbonsäure und der 5,7-Dimethyl-3-
15 flavoncarbonsäure sind in der Literatur bisher noch nicht beschrieben worden und stellen neue wertvolle Zwischenprodukte für die Herstellung von pharmakologisch aktiven Verbindungen, beispielsweise den Verbindungen der Formel I dar.

Säuren der Formel IIa

20 (siehe Formel IIa)

worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und/oder R^5 obige Bedeutung besitzen, können auf an sich bekannte Weise ausgehend von entsprechenden Flavonen der Formel VIII

25 (siehe Formel VIII)

worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 obige Bedeutung besitzen, erhalten werden.

Die Flavone der Formel VIII werden durch Umsetzung mit nukleophilfreien organischen Lithiumbasen zunächst in 3-Stellung lithiiert und durch Behandeln des lithiierten Zwischenproduktes der Formel IX

30

(siehe Formel IX)

worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 obige Bedeutung besitzen, mit Kohlendioxid wird das Lithium anschließend durch die Carboxylgruppe ersetzt. Als Lithierungsmittel geeignete organische Lithiumbasen sind insbesondere Lithiumaminbasen vorzugsweise Lithiumdiisopropylamid oder auch Lithiumtetramethylpiperidid oder Lithiumhexamethyldisilazid. Die Lithierung wird in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel beispielsweise einem cyclischen Äther wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen -100°C und -30°C , vorzugsweise Temperaturen zwischen -90°C und -50°C , durchgeführt. Die erhaltenen 3-Lithioflavin-Verbindungen werden durch Behandeln der Reaktionslösung mit Kohlendioxid und anschließendes Ansäuern direkt zu den Säuren der Formel IIa weiterverarbeitet. Zweckmäßigerweise findet die Reaktion mit Kohlendioxid bei Temperaturen zwischen -100°C und -30°C in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, beispielsweise einem cyclischen Äther wie Tetrahydrofuran statt. Das Kohlendioxid kann in Form von zerstoßenem Trockeneis in die Reaktionslösung gegeben oder in Form von Kohlendioxidgas eingeleitet werden.

45 Zur Herstellung von Säuren der Formel II, worin die Substituenten R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und/oder R^5 Hydroxy bedeuten, können entsprechende Methoxy-substituierte Säuren der Formel II demethyliert werden. Die Demethylierung kann nach an sich zur Phenylätherspaltung üblichen Methoden, beispielsweise unter den vorstehend für die Herstellung von freien Hydroxysubstituenten enthaltenden Verbindungen der Formel I aus entsprechenden Nieder-Alkoxy-substituierten Verbindungen der Formel I angegebenen Bedingungen
50 durchgeführt werden.

Zur Herstellung von Säuren der Formel II, worin Hydroxy-Substituenten R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und/oder R^5 durch niedere Alkanoylgruppen, vorzugsweise Acetylgruppen geschützt sind, können die entsprechenden durch freie Hydroxygruppen substituierten Säuren durch Umsetzung mit Halogeniden oder Anhydriden der entsprechenden niederen Alkancarbonsäuren, beispielsweise Alkancarbonsäuren mit 1 bis 4 Kohlenstoffato-
55 men in der Alkankette, auf an sich bekannte Weise acyliert werden.

Verbindungen der Formel IV sind in der Literatur bisher noch nicht beschrieben worden und stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung von pharmakologisch aktiven Verbindungen, beispielsweise Verbindungen der Formel I dar.

Verbindungen der Formel IV können erhalten werden, indem man reaktionsfähige Derivate von Säuren der Formel IIa mit Aminoalkoholen der Formel X

(siehe Formel X)

5

worin R¹⁰ und n obige Bedeutung besitzen, umgesetzt zu Verbindungen der Formel XI

(siehe Formel XI)

10 worin R^{1''}, R^{2''}, R^{3''}, R^{4''}, R^{5''}, R⁸ und n obige Bedeutung besitzen, und anschließend durch Umsetzen mit Phosphorhalogeniden die Hydroxygruppe in an sich bekannter Weise durch Halogen ersetzt. Die Umsetzung der reaktionsfähigen Derivate der Säuren der Formel IIa mit den Aminoalkoholen der Formel X kann nach an sich zur Amidbildung durch Aminoacylierung üblichen Methoden, beispielsweise unter den vorstehend für die Umsetzung der reaktionsfähigen Derivate der Säuren der Formel II mit den Verbindun-

15 gen der Formel III angegebenen Reaktionsbedingungen durchgeführt werden.
Die Flavon-Verbindungen der Formel VIII sind bekannt oder können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden. Beispielsweise können Flavone der Formel VIII auf an sich bekannte Weise erhalten werden, indem 2-Hydroxyacetophenon-Verbindungen der Formel XII

20 (siehe Formel XII)

worin R^{4''} und R^{5''} obige Bedeutung besitzen, zunächst mit Benzoylchlorid-Verbindungen der Formel XIII

(siehe Formel XIII)

25

worin R^{1''}, R^{2''}, und R^{3''} obige Bedeutung besitzen, umgesetzt werden zu Benzoessäureester-Verbindungen der Formel XIV

(siehe Formel XIV)

30

worin R^{1''}, R^{2''}, R^{3''}, R^{4''} und R^{5''} obige Bedeutung besitzen, und diese anschließend durch Behandlung mit starken Basen umgelagert werden zu Verbindungen der Formel XV

(siehe Formel XV)

35

worin R^{1''}, R^{2''}, R^{3''}, R^{4''} und R^{5''} obige Bedeutung besitzen, welche ihrerseits unter Wasserabspaltung zu den Flavonen der Formel VIII cyclisiert werden.

Die Umsetzung der 2-Hydroxyacetophenone der Formel XII mit den Benzoylchloriden der Formel XIII wird in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer zum Abfangen der gebildeten Chlorwasserstoffsäure ausreichenden Menge einer nicht nukleophilen organischen Base bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und Rückflußtemperatur des Lösungsmittels, vorzugsweise Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 80 °C, durchgeführt. Als organische Basen eignen sich tertiäre Amine wie Pyridin oder Triäthylamin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können. Als weitere organische Lösungsmittel eignen sich halogenierte Kohlenwasserstoffe. Die erhaltenen Benzoessäureester werden anschließend auf an sich bekannte Weise in einer Baker-Venkataraman-Umlagerung in die Diketonverbindungen der Formel XV überführt. Die Umlagerung kann in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, vorzugsweise Pyridin, durch Behandeln mit einer starken Base, beispielsweise Alkalimetallhydroxid, welches in der Reaktionslösung suspendiert wird, bei Temperaturen zwischen ca. 0 °C und Raumtemperatur erfolgen. Die anschließende Cyclisierung der Diketonverbindungen der Formel XV wird zweckmäßigerweise in saurem Medium in Gegenwart eines wasserabspaltenden Reagenzes bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise Siedetemperatur des des Reaktionsgemisches durchgeführt. Als günstig erweist sich beispielsweise die Cyclisierung in einer Eisessig/Schwefelsäurelösung.

50 Flavon-Verbindungen der Formel VIII, worin R^{1''}, R^{2''}, R^{3''}, R^{4''} und/oder R^{5''} eine R⁹-O-Gruppe bilden, können gewünschtenfalls auch durch Verätherung entsprechender hydroxysubstituierter Flavone erhalten werden, indem man diese mit Verbindungen der Formel XVI

55

(siehe Formel XVI)

worin R⁹ und Hal obige Bedeutung besitzen, unter zur Phenolätherbildung geeigneten Bedingungen umgesetzt. Die Verätherung von Hydroxyflavonen wird insbesondere zur Einführung von längerkettigen R⁹-O-Resten verwendet. Die Hydroxyflavone sind bekannt und/oder können gewünschtenfalls durch Demethylierung entsprechender Methoxyflavone hergestellt werden.

5 Die Verbindungen der Formel III sind bekannt oder können nach an sich bekannten Methoden erhalten werden.

Die Verbindungen der Formel I und ihre pharmakologisch akzeptablen Säureadditionssalze besitzen interessante pharmakologische Eigenschaften, insbesondere entzündungshemmende, antiallergische und ödemhemmende Eigenschaften und zeichnen sich durch ein günstiges Wirkungsprofil mit oraler Wirksamkeit sowie guter Verträglichkeit und geringer Toxizität aus.

10 So besitzen die Verbindungen insbesondere eine hemmende Wirkung gegenüber der Bildung von Sauerstoffradikalen aus Entzündungszellen. Es ist bekannt, daß aktivierte Entzündungszellen Sauerstoffradikale und sauerstoffhaltige Moleküle mit hoher oxidativer Potenz freisetzen. Alle diese reaktiven Sauerstoffverbindungen werden im folgenden mit dem Begriff Sauerstoffradikale bezeichnet. Sauerstoffradikale sind 15 insbesondere bei akuten und chronischen Entzündungen, der Toxizität von Fremdstoffen verschiedener Art und bei Röntgen-oder radioaktiver Strahlung verantwortlich für die Alteration von Zell-oder Gewebsproteinen und Lipiden. Die sauerstoffradikalbildende Aktivität von Entzündungszellen hemmende Substanzen wirken daher vorbeugend und hemmend gegenüber mit Entzündungserscheinungen verbundenen Krankheitszuständen und vermögen die Bildung von durch Entzündungen hervorgerufenen Zell-

20 schädigungen zu hemmen. Die Verbindungen zeigen ferner eine ausgeprägte und spezifische Lipoxxygenase-Hemmung. Das Lipoxxygenase-Enzym steuert die Biosynthese von biologisch aktiven Mediatoren vom Leukotrien-Typ. Bekannterweise sind Leukotriene maßgeblich an der Induzierung von entzündlichen und allergischen Reaktionen im menschlichen Körper beteiligt, beispielsweise auch bei der Entstehung von asthmatischen 25 Krankheiten. Sie können auch negative Einwirkungen auf das Herzkreislaufgeschehen haben. Lipoxxygenase-hemmende Substanzen wirken vorbeugend und hemmend gegenüber den durch Mediatoren vom Leukotrien-Typ hervorgerufenen Krankheitssymptomen, welche z.B. bei rheumatischen, allergischen und asthmatischen Erkrankungen auftreten können. Sie sind daher in die Behandlung von Krankheiten dieses Formenkreises nützlich.

30 Darüber hinaus besitzen die Verbindungen auch ödemhemmende Eigenschaften.

Die Sauerstoffradikalbildung in Entzündungszellen hemmenden und die Lipoxxygenase hemmenden Eigenschaften der Verbindungen der Formel I können in pharmakologischen Standardtests in vitro nachgewiesen werden. Die ödemhemmenden Eigenschaften werden zweckmäßig in pharmakologischen Standard-

35 tests an Tieren nachgewiesen.

Beschreibung der Testmethoden

1. Zur Bestimmung der hemmenden Wirkung auf die sauerstoffradikalbildende Aktivität von Entzündungszellen wird die in vitro-Hemmung der Freisetzung von Sauerstoffradikalen aus aktivierten peritonealen 40 Exsudatzellen (= PEC) von Mäusen im Chemilumineszenz(CL)-Test nach der Methode von Müller-Peddinghaus (Int. J. Immunopharmac. 6, 455-466 (1984)) bestimmt. Hierbei wird die durch Reaktion der in einer aktivierten PEC-Suspension enthaltenen Sauerstoffradikale mit dem Chemilumineszenzverstärker Lucigenin (= 10,10'-Dimethyl-bis-9,9'-acridiniumnitrat) erzeugte Chemilumineszenz gemessen. Die Intensität der Chemilumineszenz ist ein Maß für den Gehalt an Sauerstoffradikalen in der Suspension und somit 45 den Grad der Aktivität der Entzündungszellen.

Dabei werden drei funktionell verschiedene Parameter erfaßt, die spontane CL, die induzierte CL und die Peak CL. Die spontane CL und die induzierte CL auf der einen Seite und die Peak CL auf der anderen Seite unterscheiden sich dadurch voneinander, daß bei den beiden ersten Parametern die Testsubstanzen 50 während einer 30-minütigen Vorinkubationsperiode im Kontakt mit den Zellen stehen bevor der Entzündungsreiz gesetzt wird, während bei der Peak CL zunächst die Zellen stimuliert werden und im Gipfel ihrer Aktivität die Testsubstanz zugegeben wird. Die Messung der spontanen CL erfaßt somit den Einfluß der Testsubstanzen auf die relative Ruheaktivität von Entzündungszellen, die induzierte CL repräsentiert die Wirkung der Testsubstanzen auf die Aktivierbarkeit der Zellen und die Hemmung der Peak CL gibt den 55 Effekt der Testsubstanzen auf die maximale Aktivität der Entzündungszellen an.

1.1 Herstellung der in dem Test verwendeten PEC-Suspension. Zur Induzierung der PEC-Bildung werden weiblichen Mäusen von 20-25 g Körpergewicht je 2 ml einer 3 %-igen Lösung von Thioglykolat in steriler isotoner Kochsalzlösung i.p. injiziert. 24 Std. nach der Thioglycolatinjektion werden die Zellen,

welche vorwiegend aus polymorphkernigen Leukozyten bestehen, durch Ausspülen der Bauchhöhle gewonnen und zweimal gewaschen. Als Zellkulturmedium wird eine unter der Bezeichnung RPMI 1640 (pH 7,2) im Handel befindliche Lösung (Hersteller Flow Laboratories, Meckenheim) eingesetzt, welches 10 % foetales Kälberserum (FCS, Hersteller Seromed GmbH, München) 18 µmol/l Natriumbikarbonat und 2 µmol/l L-Glutamin enthält. Die Zellpellets von jeweils 4 Tieren werden im Zellkulturmedium resuspendiert, zusammengefaßt und die Suspension mit Zellkulturmedium auf 2×10^6 Zellen pro ml eingestellt. Die Zellsuspensionen werden bis zur Verwendung am gleichen Tage eisgekühlt aufbewahrt.

1.2 Herstellung der zur Aktivierung verwendeten Komplement-opsonierten Zymosan (= Zy C_{3b})-Suspension. 200 mg Zymosan (Glykoproteinmischung, isoliert aus den Zellwänden von Bierhefe, *Saccharomyces cerevisiae*, Hersteller Sigma Chemical Co., München) werden in 10 ml Phosphatpufferlösung nach Dulbecco (Hersteller Flow Laboratories, Meckenheim) suspendiert, gut gerührt und 30 min lang im Wasserbad auf 100 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird 5 min lang bei 4 °C und 600 x g zentrifugiert und der Überstand abdekantiert. Das Sediment wird in 50 ml Humanserum resuspendiert und 30 min lang bei 37 °C im Schüttelwasserbad inkubiert. Anschließend wird 5 min lang bei 600 x g und 4 °C zentrifugiert, der Überstand dekantiert und das Sediment mit Phosphatpufferlösung gewaschen. Aus dem Sediment wird durch Verdünnen mit Phosphatpufferlösung die Gebrauchssuspension von 8×10^{-3} g ZyC_{3b} /ml hergestellt (Müller-Peddinghaus et al, Zbl. Vet. Med. B. 30, 559-575).

1.3 Chemilumineszenz (CL)-Messung (Peak-CL). Die PEC-Suspension wird in Proben von je 100 µl aufgeteilt, in Reagenzröhrchen gegeben und diese werden 10 min bei einer Temperatur von 37 °C im Meßgerät (Chemilumineszenzanalysator, Laboratorium Prof. Berthold, Wildbad) inkubiert. Anschließend werden zur Verstärkung der Chemilumineszenz 100 µl Lucigeninlösung zugegeben (Endkonzentrat $1,54 \times 10^{-4}$ mol/l) und weitere 16 min inkubiert. Die Zellen werden sodann durch Zugabe von 100 µl der unter 1.2 hergestellten ZyC_{3b}-Suspension + 100 µl Phosphatpufferlösung aktiviert. Die maximale Aktivität der Zellen ist nach 16 min erreicht. Zu diesem Zeitpunkt werden 100 µl Testsubstanz (enthaltend 10^{-4} Mol Substanz/l) zugegeben und die durch die Substanzen auftretende Erniedrigung des Chemilumineszenzsignals im Vergleich zu Kontrollen bestimmt. Das Ergebnis wird als % Hemmung der Sauerstoffradikalfreisetzung bestimmt.

1.4 Chemilumineszenz-Messung (spontane CL und induzierte CL). Die Bestimmung dieser beiden Parameter folgt dem gleichen Testprinzip wie die Messung der Peak-CL mit dem Unterschied, daß 100 µl PEC-Suspension gemeinsam mit 100 µl Testsubstanzlösung 30 min lang bei 37 °C im Meßgerät vorinkubiert werden. Im Anschluß an diese Vorinkubationsphase werden 100 µl Lucigenin zugegeben und es wird innerhalb der folgenden 16 min Inkubationsphase mit zwei Meßpunkten der Parameter spontane CL erfaßt. Danach werden 100 µl ZyC_{3b} + 100 µl Phosphatpuffer zugegeben, und es wird in den folgenden 24 min der Zellaktivierung mit drei Meßpunkten der Parameter induzierte CL erfaßt.

Alle Messungen sind Doppelbestimmungen. Die Parameter spontane CL und induzierte CL werden am selben Tag mit zwei separaten Zellpools durchgeführt.

2. Zur Untersuchung der lipoxxygenasehemmenden Eigenschaften wird die Hemmwirkung der Substanzen auf die Biosynthese von Leukotrien B₄ (= LTB₄) aus Arachidonsäure durch aktivierte Entzündungszellen in vitro bestimmt.

Leukotrien B₄, eine Dihydroxyfettsäure, welche sowohl bei Entzündungen wie bei allergischen Reaktionen eine wichtige Rolle spielt, wird ausgehend von Arachidonsäure nach Oxidation durch die Wirkung des Enzyms Lipoxxygenase oxidativ gebildet.

LTB₄-Synthese und -Inhibitions-Test.

Polymorphkernige Leukozyten (PMNL) werden auf an sich bekannte Weise nach der Methode von Carlson und Kaneko (Proc.Soc. Exp. Med. 142, (1973) 853-856) gereinigt. Die Zellen werden in einem Inkubationsmedium (pH 7,4) suspendiert, das 150 mM NaCl, 4mM KCl, 2,5 mM Na₂HPO₄, 3,5 mM KH₂PO₄, 0,75 mM CaCl₂ und 5 mM Glucose beinhaltet. Jede Probe enthält in einem Gesamtvolumen von 2 ml Medium 3×10^7 Zellen und wird über einen Zeitraum von 30 min bei 37 °C mit 10 µl Testsubstanzlösung (10^{-4} Mol/l Testsubstanz gelöst in Dimethylsulfoxid oder Äthanol) vorinkubiert. Danach folgt die Zugabe von Calionophor A 23187 (Hersteller Sigma Chem. Co., München) (10 mmol/l Endkonzentration) und nach weiteren 20 min werden Arachidonsäure (Hersteller Sigma Chem. Co.) ($1,5 \times 10^{-5}$ mol/l Endkonzentration) und Kalzium (2×10^{-3} mol/l Endkonzentration) zugegeben.

Nach weiteren 10 min bei 37 °C werden die Zellen abzentrifugiert und der Überstand zweimal mit Diäthyläther extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand in 0,5 ml 30 % wäßrigem Methanol aufgenommen und mit Hilfe der Hochleistungsflüssigkeitsschromatographie mit Phasenumkehr (= reversed phase-HPLC) analysiert. Die stationäre Phase (= Trennmedium) besteht aus Octadecylgruppen chemisch gebunden enthaltendem Kieselgel (= RSIL C18 HP; Hersteller Autech, Darfield, IL.). Das Lösungsmittelgemisch ist Methanol : Wasser : Essigsäure (67:33:

0,1; v/v/v), das mit $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ auf einen pH-Wert von 6,2 eingestellt ist.

Die Fließgeschwindigkeit beträgt 1 ml/min. Die Messung von LTB_4 erfolgt bei 280 nm mit einem Spectro-Monitor III (LDC-Milton Ray, Riviera Beach, Florida) und die Daten werden aufgenommen und integriert von einem Varian 4270 Integrator (Varian, Palo Alto, Cal.).

- 5 Die LTB_4 -Signale werden mit denen der Kontrolle (Zellinkubation mit Lösungsmittel) verglichen und als Prozent Inhibition der LTB_4 -Synthese gegenüber den Kontrollen angegeben.

3. Bestimmung der minimalen toxischen Dosis.

- Männlichen Mäusen von 20-25 g Gewicht werden per os Maximaldosen von 300 mg/kg der Testsubstanz verabreicht. Die Tiere werden drei Stunden lang sorgfältig auf Toxizitätssymptome beobachtet. Über einen
10 Zeitraum von 24 Stunden nach der Applikation werden zusätzlich alle Symptome und Todesfälle registriert. Begleitsymptome werden ebenfalls beobachtet und registriert. Wenn Tod oder starke toxische Symptome beobachtet werden, werden weiteren Mäusen zunehmend geringere Dosen verabreicht. Die niedrigste Dosis, welche Tod oder starke toxische Symptome hervorruft, wird als minimale toxische Dosis angegeben.

- Die folgende Tabelle A gibt nach den vorstehend beschriebenen Testmethoden erhaltene Ergebnisse
15 wieder. Die für die Verbindungen der Formel I angegebenen Beispielsnummern beziehen sich auf die nachstehenden Herstellungsbeispiele.

20

25

30

35

40

45

50

55

Tabelle A

5	Test-	Hemmwirkung in vitro			Lipoxygenase-	Minimale
	sub-	auf Sauerstoffradikal-			hemmung in	toxische
	stanz	freisetzung im Chemilu-			vitro % Hem-	Dosis
	Beisp.	mineszenztest % Hemmung			mung der	mg/kg Maus
10	Nr.	Peak CL	spont.CL	ind.CL	LTB ₄ -Synth.	p.o.
					bei 10 ⁻⁴ Mol/l	
15	1c	47	49	39	52	>300
	2b	58	67	54	92	>300
	3b	61	94	83	8	300
	4e	76	95	82	10	300
20	5	12	49	25		>300
	7a	68	75	65	38	>300
	7b	44	61	50	42	>300
	14e	99	98	99	86	>300
25	18b	41	30	50		300
	20b	27	72	43		100
	22b	25	67	43		300
	23	63	95	88		300
30	24	1	55	14	46	>300
	26	10	13	3	43	
	28	5	54	29		>300
	29	75	65	74	97	
35	30	85	85	85	44	>300
	32b	56	71	65	25	>300
	34	25	54	55	25	
	35				100	
40	39b	99	99	99	93	
	42b	99	99	100	100	
	46	11	52	25		>300
	47	70	78	76		100
45	49	41	86	64		300
	53	77	73	83	77	
	54	72	91	83	44	>300
	56	37	52	70		
50	59	84	97	94		>300

Die antiödematösen Eigenschaften der Verbindungen der Formel I können durch ihre inhibierenden Wirkungen gegenüber durch Carrageenin-Injektionen in der Rattenpfote verursachter lokaler Ödembildung nachgewiesen werden.

5 Beschreibung der Testmethode zur Bestimmung der Hemmwirkung auf das Carrageenin-Pfotenödem in der Ratte nach der Methode von Winter et al (Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 111, (1962) 544-547).

Es werden männliche Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht von etwa 120-140 g verwendet. Eine Dosis der Testsubstanz wird suspendiert in einem Volumen von 0,5 ml pro 100 g Körpergewicht einer 1%-igen Tylose^R-Lösung (= Methylcellulose) mittels einer Schlundsonde per os verabreicht oder i.p. injiziert.
 10 Eine Kontrollgruppe erhält nur die Tylose-Lösung. Eine Stunde später werden zum Setzen der Entzündung als Irritant 0,1 ml einer 1%-igen Suspension von Carrageenin (Satiagum E^R) in isotonischer Kochsalzlösung intraplantar in die rechte Hinterpfote injiziert. In die linke Hinterpfote wird ein gleiches Volumen an isotonischer Kochsalzlösung injiziert. Sowohl vor als auch 2 Stunden nach Applikation des Irritant wird das Volumen der einzelnen Rattenpfoten plethysmometrisch gemessen und die Pfotenvolumenschwellung nach
 15 Carrageeneingabe im Vergleich zur nur mit Kochsalzlösung behandelten Pfote bestimmt. Es wird die durch die Testsubstanzen bewirkte Hemmung der Ödembildung bei den behandelten Tieren im Vergleich zu den Tieren der unbehandelten Kontrollgruppe in % angegeben.

Die folgende Tabelle B gibt nach der vorstehend beschriebenen Methode mit Verbindungen der Formel I erhaltene Ergebnisse wieder.

20

Tabelle B

25	Testsubstanz	Dosis	% Hemmung des
	<u>Beispiel Nr.</u>	<u>µmol/kg</u>	<u>Carrageneen Pfotenödems</u>
	1c	100 p.o.	44
	1c	215 i.p.	55
30	2b	100 p.o.	25
	4e	215 p.o.	50
	4e	215 i.p.	54
35	6b	215 i.p.	75
	7b	215 p.o.	40
	10b	215 p.o.	30
40	10b	215 i.p.	35
	14e	215 i.p.	33
	16a	100 p.o.	20
	25	215 p.o.	25
45	25	215 i.p.	58
	34	215 p.o.	30
	39b	215 i.p.	62
50	36	215 p.o.	30
	52	215 i.p.	53
	53	215 i.p.	50
55	54	215 i.p.	40

Als Heilmittel können die Verbindungen der Formel I, ihre N-oxide und ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen in galenischen Zubereitungen wie z.B.

Tabletten, Kapseln, Suppositorien oder Lösungen enthalten sein. Diese galenischen Zubereitungen können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden unter Verwendung üblicher fester Trägerstoffe wie z.B. Milhzucker, Stärke oder Talkum oder flüssiger Verdünnungsmittel wie z.B. Wasser, fetten Ölen oder flüssigen Paraffinen und unter Verwendung von pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffen, beispielsweise Tablet-

5 tensprengmitteln, Lösungsvermittlern oder Konservierungsmitteln.
Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, jedoch deren Umfang in keiner Weise beschränken.

10 Beispiel 1:

3-[[4-(2-Pyridyl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-flavon.

15 a) Zur Herstellung eines gemischten Anhydrides werden 6 g Flavon-3-carbonsäure in 50 ml absolutem Dichlormethan gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluß auf -20 °C gekühlt. Zu der gekühlten Mischung gibt man direkt nacheinander 5,5 g Dimethylaminopyridin und 2,2 ml Methansulfonylchlorid.

20 b) Zu der nach a) hergestellten das gemischte Anhydrid enthaltenden Reaktionslösung werden nach 10 min 3,3 g 1-(2-Pyridyl)-piperazin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 30 min bei -20 °C und noch weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch zur Aufarbeitung in 100 ml gesättigte Natriumbicarbonatlösung gegossen und ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es werden 11,9 g öliges Rohprodukt erhalten. Dieses wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel unter leicht erhöhtem Druck

25 (Flashchromatographie) unter Verwendung von Äthylacetat/Methanol 7:3 als Elutionsmittel gereinigt. Es werden 9 g kristallines Rohprodukt erhalten, welches nochmals aus Äther umkristallisiert wird. Hierbei werden 5 g reines 3-[[4-(2-Pyridyl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-flavon erhalten.

Summenformel: $C_{25}H_{21}N_3O_3$, Molekulargewicht: 411,5 Fp: 178-181 °C.

30 c) Zur Überführung in das Hydrochlorid werden 2,1 g der Titelverbindung in Dichlormethan gelöst und die Lösung wird ca. 5 min mit Chlorwasserstoff-Gas unter Eiskühlung begast. Anschließend wird zur Trockne eingeeengt und das verbleibende Kristallisat in Diäthyläther aufgenommen, einige Zeit gerührt und abgesaugt.

Man erhält 2,19 g des Monohydrochlorids der Titelverbindung welches als Dihydrat kristallisiert.

Summenformel: $C_{25}H_{21}N_3O_3 \cdot HCl \cdot 2H_2O$, Molekulargewicht: 484, Fp: 135-139 °C.

Beispiel 2:

3-[[4-Benzyl-piperazin-1-yl]-carbonyl]-flavon.

40 a) 6 g Flavon-3-carbonsäure werden mit 5,5 g 4-Dimethylaminopyridin und 2,2 ml Methansulfonylchlorid in 50 ml absolutem Dichlormethan unter den in Beispiel 1 a) beschriebenen Bedingungen in das gemischte Anhydrid überführt und dieses wird anschließend mit 4,42 ml N-Benzyl-piperazin wie in Beispiel 1 b) beschrieben umgesetzt. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches und die Reinigung der erhaltenen rohen Titelverbindung erfolgen wie in Beispiel 1 b) beschrieben. Es werden 9 g 3-[[4-Benzyl-piperazin-1-yl]-carbonyl]-flavon erhalten.

Summenformel: $C_{27}H_{24}N_2O_3$, Molekulargewicht: 424,5 Fp.: 149-150 °C.

50 b) Zur Überführung in ihr Monotartrat werden 2 g der Titelverbindung in Äthanol gelöst und mit einer Lösung von 0,27 g (=1 Äquivalent) L(+)-Weinsäure in Äthanol versetzt. Die Mischung wird eingeeengt, wobei das 3-[[4-Benzyl-piperazin-1-yl]-carbonyl]-flavon-tartrat-monohydrat auskristallisiert. Es werden 2,4 g des reinen Tartrats erhalten.

Summenformel: $C_{31}H_{30}N_2O_9 \cdot H_2O$, Molekulargewicht: 592,6 Fp: 117-120 °C.

Beispiel 3

3-[3-(Diäthylamino)-propoxycarbonyl]-flavon.

a) 4,0 g Flavon-3-carbonsäure werden zur Herstellung eines gemischten Anhydrides in 100 ml Dichlormethan gelöst, mit 3,67 g Dimethylaminopyridin versetzt und auf -20 °C abgekühlt. Zu der gekühlten Lösung werden 1,28 ml Methansulfonsäurechlorid zugegeben und das Reaktionsgemisch 10 Minuten gerührt.

b) Zu dem nach a) hergestellten das gemischte Anhydrid enthaltenden gekühlten Reaktionsgemisch werden 1,28 ml 3-Diäthylaminopropan-1-ol zugegeben, und das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden bei Raumtemperatur reagieren gelassen. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch anschließend mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung geschüttelt, die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das noch mit Dimethylaminopyridin verunreinigte Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel unter leicht erhöhtem Druck (Flashchromatographie) unter Verwendung von Methyläthylketon/Diäthylamin 30:1 als Elutionsmittel gereinigt. Es werden 4,94 g öliges Rohprodukt erhalten. Dieses wird zur weiteren Reinigung in Äther gelöst, die Ätherlösung mit 1n wäßriger Salzsäurelösung ausgeschüttelt, die wäßrige Phase abgetrennt, mit Natriumbicarbonatlösung neutralisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherphase wird nochmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Es werden 4,0 g der Titelverbindung als Öl erhalten.

Zur Überführung in das Hydrochlorid werden 3,7 g der vorstehend erhaltenen Titelverbindung in absolutem Dichlormethan gelöst und die Lösung mit Chlorwasserstoffgas begast. Anschließend wird eingeengt, wobei das Hydrochlorid der Titelverbindung auskristallisiert. Es werden 3,8 g 3-[3-(Diäthylamino)-propoxycarbonyl]-flavon-hydrochlorid erhalten.

Summenformel: $C_{23}H_{26}NO_4Cl$, Molekulargewicht: 415,92, Fp: 173-179 °C.

25 Beispiel 4:

3-{4-[4-(2-Pyridyl)-piperazin-1-yl]-butylaminocarbonyl}-flavon.

a) 28,1 ml 1-(2-Pyridyl)-piperazin und 55,3 ml 1,4-Dibrombutan werden in 150 ml Isopropanol gelöst und in der Lösung werden 16,6 g Natriumcarbonat suspendiert. Anschließend wird filtriert, das Filtrat am Rotationsverdampfer um 1/3 eingeengt und 12 Stunden im Kühlschrank gekühlt. Sodann wird das auskristallisierte Spirobutylpiperazinium-bromid abgesaugt, mit Äther gewaschen und getrocknet. Es werden 52,9 g des Spirobutylpiperaziniumbromid erhalten.

b) 30 g des vorstehend erhaltenen Spirobutylpiperaziniumbromid werden in 400 ml absolutem Dimethylformamid gelöst und mit 13,3 g Natriumazid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch mit dem gleichen Volumen Diäthyläther versetzt und mit gesättigter Natriumcarbonatlösung ausgeschüttelt. Die Ätherphase wird abgetrennt, die wäßrige Natriumbicarbonatlösung noch zweimal nachextrahiert und die vereinigten Ätherphasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Es werden 17,3 g 4-(4-Azidobutyl)-1-(2-pyridyl)-piperazin als braunrotes Öl erhalten. Das Produkt wird ohne Reinigung weiterverarbeitet.

c) 17,3 g der vorstehend erhaltenen Azid-Verbindung werden in 300 ml Methanol gelöst. Die Lösung wird mit 10 g Raney-Nickel versetzt, und das Azid wird bei 3 bar Wasserstoffdruck zum entsprechenden Amin hydriert. Nach vollendeter Hydrierung wird das Raney-Nickel abgesaugt, mit Methanol gewaschen und die vereinigten Methanol-Phasen werden eingeengt. Es verbleiben 14,2 g eines öligen Rohproduktes, welches teilweise kristallisiert. Nach Abtrennen der Kristalle wird der verbleibende Teil des Rohproduktes mittels Säulenchromatographie an Kieselgel unter leicht erhöhtem Druck unter Verwendung von Methanol/Triäthylamin 30:2 gereinigt. Es werden 12,9 g 4-[4-(2-Pyridyl)-piperazin-1-yl]-butylamin erhalten, Fp: 161-168 °C.

d) Zu einem auf -20 °C abgekühlten Reaktionsgemisch, welches aus 4,0 g Flavon-3-carbonsäure, 3,367 g Dimethylaminopyridin und 1,28 ml Methansulfonsäurechlorid analog Beispiel 1a hergestelltes gemischtes Anhydrid in 100 ml absolutem Dichlormethan enthält, werden 3,6 g des vorstehend erhaltenen 4-[4-(2-Pyridyl)-piperazin-1-yl]-butylamin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird sich auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch analog Beispiel 3 aufgearbeitet und die erhaltene Titelverbindung aus Äthylacetat umkristallisiert. Man erhält 4,7g 3-{4-[4-(2-Pyridyl)-piperazin-1-yl]-butylaminocarbonyl}-flavon.

Summenformel: $C_{29}H_{30}N_4O_3$, Molekulargewicht: 482,59, Fp: 170-176 °C.

e) Die Titelverbindung wird unter den in Beispiel 1c beschriebenen Bedingungen mit Chlorwasserstoff-Gas umgesetzt. Man erhält das amorphe Trihydrochlorid der Titelverbindung. Summenformel: $C_{29}H_{33}N_4O_3Cl_3 \cdot 3,34 H_2O$, Molekulargewicht: 652,17

5

Beispiel 5:

10 3-[(4-Benzylpiperazin-1-yl)-carbonyl]-flavon-N-oxid.

3-[(4-Benzylpiperazin-1-yl)-carbonyl]-flavon (Herstellung siehe Beispiel 2) werden in 50 ml Dichlormethan gelöst und mit 1,4 g m-Chlorperbenzoesäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, wobei die N-Oxidation vollständig abläuft. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch anschließend eingeengt, der Rückstand in Methanol gelöst und mit zwei Löffeln eines stark basischen Anionenaustauschers (Handelsprodukt Merck III, Hersteller Fa. Merck oder Handelsprodukt Amberlite[®] IRA 400, Hersteller Fa. Rohm und Haas) versetzt und ca. 2 Stunden gerührt. Anschließend wird filtriert, das Filtrat eingeengt und das verbleibende Rohprodukt in Äther aufgenommen. Nach einiger Zeit kristallisiert das Produkt aus. Man erhält 2,95 g der Titelverbindung.

20 Summenformel: $C_{27}H_{24}N_2O_4 \cdot 2,1 H_2O$, Molekulargewicht: 440,5, Fp: 194-196 °C.

Beispiel 6:

25

3',4',5'-Trimethoxy-3-{4-[4-(2-pyridyl)-piperazin-1-yl]-butylaminocarbonyl}-flavon.

a) 32,6 g 3,4,5-Trimethoxybenzoesäurechlorid werden in 50 ml Pyridin gelöst, und zu der Lösung werden unter Rühren 17 ml 2-Hydroxyacetophenon gegeben und das Reaktionsgemisch 1 Stunde auf 80 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch zur Aufarbeitung auf eine Mischung aus 45 ml 37%-iger Salzsäure, 45 ml Wasser und 500 g Eis gegossen. Das ausfallende Produkt wird abfiltriert, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Es werden 44,7 g 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure-(2-methylcarbonylphenyl)-ester erhalten, welcher ohne Reinigung weiterverarbeitet wird.

35 b) Für die Baker-Venkatamaran-Umlagerung wird eine Lösung des unter a) erhaltenen Benzoessäureesters in 80 ml Pyridin unter Eiskühlung zu einer Suspension von 42,5 g fein zerstoßenem Natriumhydroxid in 50 ml absolutem Pyridin gegeben. Das Kühlbad wird entfernt und das Reaktionsgemisch kräftig durchgerührt. Nach 2 Stunden wird das Reaktionsgemisch zur Aufarbeitung in eine Mischung aus 350 ml konzentrierter Salzsäure und 750 ml zerstoßenem Eis gegossen. Das gelbgefärbte Produkt fällt aus und wird abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Es werden 42,6 g 2-Hydroxy-3',4',5'-trimethoxybenzoylacetophenon erhalten, welches sofort weiterverarbeitet wird.

45 c) 42,6 g des vorstehend erhaltenen Diketons werden mit 150 ml Eisessig und 5,7 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt und das Reaktionsgemisch wird während 1 1/2 Stunden auf 120 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch zur Aufarbeitung auf 500 g Eis gegossen und die Mischung kräftig gerührt, wobei das gebildete 3',4',5'-Trimethoxy-flavon kristallisiert. Es wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 38,9 g 3',4',5'-Trimethoxyflavon, welches direkt weiterverarbeitet werden kann.

50 d) Unter Stickstoffatmosphäre werden 9,9 ml Diisopropylamin mit 12 ml Tetrahydrofuran versetzt, und zu dieser Mischung werden bei 0 °C 44,5 ml 1,6 n Butyllithium/-n-Hexan hinzugefügt und die Mischung auf -60 °C gekühlt. Dann werden weitere 50 ml absolutes Tetrahydrofuran zugefügt und die Lösung auf -78 °C gekühlt. Eine auf ca. -60 °C gekühlte Lösung von 15 g 3',4',5'-Trimethoxyflavon in 500 ml absolutem Tetrahydrofuran werden dann schnell zu der Lithiumdiisopropylamid-Lösung gegeben. Nach 3 min werden 10 g frisch zerstoßenes Trockeneis (CO_2 , -78 °C) zugefügt. Sodann wird die Kühlung entfernt und das Gemisch sich auf Raumtemperatur erwärmen lassen, wobei überschüssiges Kohlendioxid gasförmig aus der Lösung gerührt wird. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit halbkonzentrierter Salzsäure auf pH1 gebracht und mit Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethanphase wird mit einer wäßrigen gesättigten Natriumbicarbonatlösung (ca. 100 ml) ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und vorsichtig mit konzentrierter Salzsäure auf pH1 gebracht, wobei die gebildete 3',4',5'-

- Trimethoxyflavon-3-carbonsäure ausfällt. Das ausgefallene Produkt wird mit Dichlormethan aus dem Reaktionsgemisch extrahiert. Die Dichlormethanphase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt, wobei das Produkt kristallisiert. Es werden 14,75 g 3',4',5'-Trimethoxy-flavon-3-carbonsäure erhalten.
- 5 Summenformel: $C_{19}H_{16}O_7$, Molekulargewicht: 356,34 Fp: 260-262 °C.
- e) 3,0 g 3',4',5'-Trimethoxyflavon-3-carbonsäure werden mit 2,1 g 4-Dimethylaminopyridin und 0,72 ml Mesylchlorid in 100 ml absolutem Dichlormethan unter den in Beispiel 1 a) beschriebenen Bedingungen in das gemischte Anhydrid überführt und dieses wird anschließend unter den in Beispiel 4 d) beschriebenen Bedingungen mit 2,2 g 4-[4-(2-pyridyl)-piperazin-1-yl]-butylamin umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird an-
- 10 schließend analog Beispiel 4 d) aufgearbeitet. Es werden 3,4 g 3',4',5'-Trimethoxy-3-{4-[4-(2-pyridyl)-piperazin-1-yl]-butylaminocarbonyl}-flavon erhalten. Summenformel: $C_{32}H_{36}N_4O_6$, Molekulargewicht: 572,67, Fp.: 168-173 °C.
- f) Die Titelverbindung wird analog Beispiel 1c mit Chlorwasserstoff-Gas umgesetzt. Es wird das amorphe Monohydrochlorid der Titelverbindung erhalten.
- 15 Summenformel: $C_{32}H_{36}N_4O_6 \cdot 2,2 HCl \cdot 3 H_2O$, Molekulargewicht: 706,93

Beispiel 7:

20

3',4',5'-Trimethoxy-3-{[4-(2-pyridyl)-piperazin-1-yl]-carbonyl}-flavon.

- a) 8 g 3',4',5'-Trimethoxy-flavon-3-carbonsäure werden mit 5,5 g 4-Dimethylaminopyridin und 2,2 ml Mesylchlorid in 100 ml absolutem Dichlormethan analog Beispiel 1 a) in das gemischte Anhydrid überführt und dieses wird anschließend analog Beispiel 1 b) mit 3,6 g 1-(2-Pyridyl)-piperazin umgesetzt. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches und die Reinigung der erhaltenen rohen Titelverbindung werden analog Beispiel 1 b) durchgeführt. Man erhält 7,5 g 3',4',5'-Trimethoxy-3-{[4-(2-pyridyl)-piperazin-1-yl]-carbonyl}-flavon.
- 30 Summenformel: $C_{28}H_{27}N_3O_6 \cdot 0,5H_2O$, Molekulargewicht: 510,55 Fp.: 90-95 °C.
- b) Die Titelverbindung wird analog Beispiel 1c mit Chlorwasserstoff-Gas umgesetzt. Es wird das Monohydrochlorid erhalten.
- Summenformel: $C_{28}H_{28}N_3O_6Cl \cdot 1,5 H_2O$, Molekulargewicht: 565,02 Fp.: 135-140

35

Beispiel 8:

40 3',4',5'-Trimethoxy-3-{[4-benzylpiperazin-1-yl]-carbonyl}-flavon.

- a) 6 g 3',4',5'-Trimethoxy-flavon-3-carbonsäure werden mit 4,1 g 4-Dimethylaminopyridin und 1,6 ml Mesylchlorid in absolutem Dichlormethan unter den in Beispiel 1a) angegebenen Bedingungen in das gemischte Anhydrid überführt. Dieses wird analog Beispiel 1 b) mit 3,3 ml 1-Benzylpiperazin umgesetzt. Das
- 45 Reaktionsgemisch wird analog Beispiel 1 b) aufgearbeitet. Man erhält 7,0 g des reinen 3',4',5'-Trimethoxy-3-{[4-benzylpiperazin-1-yl]-carbonyl}-flavon.
- Summenformel: $C_{30}H_{30}N_2O_6 \cdot 0,5H_2O$, Molekulargewicht: 523,58, Fp.: 195-198 °C.
- b) Die Titelverbindung wird analog Beispiel 1c mit Chlorwasserstoff-Gas umgesetzt. Es wird das Monohydrochlorid erhalten.
- 50 Summenformel: $C_{30}H_{31}N_2O_6Cl \cdot 1,5 H_2O$, Molekulargewicht: 578,06 Fp.: 210-214 °C

Beispiel 9:

55

3',4',5'-Trihydroxy-3-{4-[4-(2-pyridyl)-piperazin-1-yl]-butylaminocarbonyl}-flavon.

a) 3,5 g 3',4',5'-Trimethoxy-3-{4-[4-(2-pyridyl)-piperazin-1-yl]-butylaminocarbonyl}-flavon (hergestellt nach Beispiel 7) werden in 200 ml Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird unter Stickstoffatmosphäre auf 0 °C abgekühlt. Zu der abgekühlten Lösung werden 43 ml einer 1-molaren Bortribromid-Lösung in Dichlormethan gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 12 Stunden lang gerührt, wobei es sich auf Raumtemperatur erwärmen kann. Anschließend wird das Reaktionsgemisch zur Aufarbeitung vorsichtig mit Wasser versetzt und mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung auf pH7 neutralisiert. Hierbei fällt die Titelverbindung in verunreinigter Form aus und wird abfiltriert und bei 80 °C getrocknet.

b) Zur weiteren Reinigung wird die Trihydroxy-Verbindung in ihr Triacetat überführt. Hierzu werden 3 g der rohen Titelverbindung in einer Mischung aus 32 ml Essigsäureanhydrid, 32 ml Pyridin und 50 ml Dichlormethan suspendiert und das Gemisch solange gerührt, bis eine fast homogene Lösung vorliegt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit Eiswasser ausgeschüttelt und die organische Phase wird abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Um Reste von Pyridin abzutrennen wird 2 mal unter Zusatz von Toluol eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel unter leicht erhöhtem Druck (Flash-Chromatographie) unter Verwendung von Tetrahydrofuran/Dichlormethan 3:1 als Elutionsmittel gereinigt. Hierbei wird reines 3',4',5'-Triacetoxo-3-{4-[4-(2-pyridyl)-piperazin-1-yl]-butylaminocarbonyl}-flavon erhalten.

c) Zur Herstellung der reinen Trihydroxy-Titelverbindung wird die vorstehend erhaltene saubere Triacetoxo-Verbindung in absolutem Methanol gelöst und die Lösung mit 3 Tropfen Triäthylamin versetzt. Unter diesen Bedingungen findet eine Umesterung statt, deren Verlauf dünnschichtchromatographisch kontrolliert wird. Sobald keine Triacetoxo-Verbindung mehr dünnschichtchromatographisch nachgewiesen werden kann und die Umesterung somit vollständig ist, wird das Reaktionsgemisch eingeeengt, der Rückstand mit Wasser aufgerührt, abfiltriert und nochmals mit Wasser gewaschen. Man erhält 1,0 g der amorphen reinen Titelverbindung.

Summenformel: $C_{29}H_{30}N_4O_6$, Molekulargewicht: 530,59

Beispiel 10:

3',4',5'-Trihydroxy-3-{4-[4-(2-pyridyl)-piperazin-1-yl]-carbonyl}-flavon.

a) 13,4 g 3',4',5'-Trimethoxy-3-{4-[4-(2-pyridyl)-piperazin-1-yl]-carbonyl}-flavon (hergestellt analog Beispiel 6) werden mit 107,2 ml einer 1-molaren Bortribromidlösung in Dichlormethan wie in Beispiel 9 a) beschrieben umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird wie in Beispiel 9 a) beschrieben aufgearbeitet, wobei 9 g getrocknetes Rohprodukt erhalten wird. Dieses wird wie in Beispiel 9 b) beschrieben mit einem Gemisch aus 50 ml Pyridin und 50 ml Acetanhydrid in das Triacetat der Titelverbindung überführt und dieses wie in Beispiel 9 b) gereinigt und anschließend analog Beispiel 9 c) in die reine Titelverbindung überführt. Es werden 4 g reines amorphes 3',4',5'-Trihydroxy-3-{4-[4-(2-Pyridyl)-piperazin-1-yl]-carbonyl}-flavon erhalten. Summenformel: $C_{25}H_{21}N_3O_6$, Molekulargewicht: 459,46.

b) Die Titelverbindung wird analog Beispiel 1c mit Chlorwasserstoff-Gas umgesetzt. Es wird das Monohydrochlorid erhalten.

Summenformel: $C_{25}H_{22}N_3O_6Cl \cdot 0,7 H_2O$, Molekulargewicht: 508,79 Fp.: 244-250 °C

Beispiel 11:

3',4',5'-Tripivaloyloxy-3-{4-[4-(2-pyridyl)-piperazin-1-yl]-carbonyl}-flavon.

4,0 g 3',4',5'-Trihydroxy-3-{4-[4-(2-pyridyl)-piperazin-1-yl]-carbonyl}-flavon werden in 50 ml absolutem Pyridin gelöst und die Lösung mit 3,2 ml Pivalonsäurechlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 12 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend wird zur Aufarbeitung auf 150 ml eines Eis/Wasser-Gemisches gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridphase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und noch 3 mal mit Toluol versetzt und wiederum

eingengt. Der verbleibende Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel unter leicht erhöhtem Druck unter Verwendung von Äthylacetat/Dichlormethan 8:2 als Elutionsmittel gereinigt. Man erhält 2,3 g kristallines 3',4',5'-Tripivaloyloxy-3-{[4-(2-pyridyl)-piperazin-1-yl]-carbonyl}-flavon, das mit 1/2 Mol Wasser kristallisiert.

5 Summenformel: $C_{40}H_{45}N_3O_9$, Molekulargewicht: 720,82 Fp: 120-125 °C.

Beispiel 12:

10

3',4',5'-Trimethoxy-3-{2-[4-(2-pyridyl)-piperazin-1-yl]-äthylaminocarbonyl}-flavon

a) Zur Überführung in ein gemischtes Anhydrid werden 7,13 g 3',4',5'-Trimethoxyflavon-3-carbonsäure in 100 ml absolutem Dichlormethan gelöst, auf -20 °C gekühlt und unter Feuchtigkeitsausschluß mit 4,9 g Dimethylaminopyridin und 1,9 ml Mesylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 10 min bei -20 °C reagieren gelassen.

b) Zu der vorstehend hergestellten, das gemischte Anhydrid der 3',4',5'-Trimethoxyflavon-3-carbonsäure enthaltenden Reaktionslösung werden 1,33 ml 2-Aminoäthanol zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird sich auf Raumtemperatur erwärmen lassen und noch einige Zeit gerührt. Anschließend wird das Gemisch zur Aufarbeitung in gesättigte Natriumbicarbonatlösung gegeben, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase nochmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Dichlormethanphasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das hierbei teilweise auskristallisierende 3',4',5'-Trimethoxy-3-(2-hydroxyäthylaminocarbonyl)-flavon wird abgetrennt. Aus der Mutterlauge kristallisiert nach weiterem

25 Einengen nochmals ein Teil des Produktes aus. Man erhält insgesamt 6,2 g.

c) 0,4 g 3',4',5'-Trimethoxy-3-(2-hydroxyäthylaminocarbonyl)-flavon werden in 20 ml Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird mit 0,2 ml Phosphortribromid versetzt, kurz auf 60 °C erwärmt und sodann noch 12 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen, die organische Phase abgetrennt und noch 3 mal mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung

30 gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der verbleibende Rückstand wird in Äther aufgenommen. Aus der Äther-Lösung kristallisieren 0,3 g des 3',4',5'-Trimethoxy-3-(2-bromoäthylaminocarbonyl)-flavons. Dieses wird direkt weiterverarbeitet.

d) 0,2 g 3',4',5'-Trimethoxy-3-(2-bromoäthylaminocarbonyl)-flavon werden in 10 ml Dichlormethan gelöst und die Lösung wird mit einer Spatelspitze Kaliumjodid und mit 0,5 ml 1-(2-Pyridyl)-piperazin

35 versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen wird zur Aufarbeitung weiteres Dichlormethan zugesetzt und mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Wasser ausgeschüttelt. Sodann wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, eingengt und der verbleibende Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel unter leicht erhöhtem Druck (Flash-Chromatographie) unter Verwendung von Tetrahydrofuran/Äthylacetat 1:1 als Elutionsmittel gereinigt. Hierbei wird das 3',4',5'-Trimethoxy-3-{2-[4-(2-pyridyl)-piperazin-1-yl]-äthylaminocarbonyl}-flavon in reiner

40 amorpher Form erhalten.

Summenformel: $C_{30}H_{32}N_4O_6$, Molekulargewicht: 546,36

e) Die Titelverbindung wird analog Beispiel 1c mit Chlorwasserstoff-Gas umgesetzt. Es wird das amorphe Hydrochlorid der Titelverbindung erhalten.

45 Summenformel: $C_{30}H_{32}N_4O_6 \cdot 2,7 HCl \cdot 3,9 H_2O$, Molekulargewicht: 713,32

Beispiel 13:

50

55

3',4',5'-Trimethoxy-3-(piperazin-1-yl-carbonyl)-flavon.

- 0,4 g 3',4',5'-Trimethoxy-3-[(4-benzylpiperazin-1-yl)-carbonyl]-flavon werden in 10 ml Äthanol gelöst. Zu der Lösung werden 1 ml konzentrierte Salzsäure und Palladium/Kohle (5 %) als Katalysator zugegeben. Sodann wird bei einem Wasserstoffdruck von 5 bar 5 Stunden lang hydriert. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Es werden 210 mg des Hydrochlorids der amorphen Titelverbindung erhalten.

Summenformel: $C_{23}H_{24}N_2O_6 \cdot 1HCl$, Molekulargewicht: 460,70

10

Beispiel 14:

- 15 3',4',5'-Trihydroxy-3-[(4-benzylpiperazin-1-yl)-carbonyl]-flavon.

- a) 4,0 g 3',4',5'-Trimethoxyflavon-3-carbonsäure werden in 200 ml absolutes Dichlormethan gegeben und mit 82 ml einer 1-molaren Bortribromid-Lösung in absolutem Dichlormethan unter Stickstoffatmosphäre bei 0 °C versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 12 Stunden gerührt, wobei es sich auf Raumtemperatur erwärmen kann. Anschließend wird zur Aufarbeitung unter Eiskühlung vorsichtig Wasser zugesetzt und dann mit Wasser auf das doppelte Volumen aufgefüllt und intensiv gerührt. Hierbei fällt die gebildete 3',4',5'-Trihydroxyflavon-3-carbonsäure aus und wird abfiltriert. Der Filterkuchen wird mehrfach mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Es werden 3 g reiner 3',4',5'-Trihydroxyflavon-3-carbonsäure erhalten.

- 25 Summenformel: $C_{16}H_{10}O_7 \cdot 1H_2O$, Molekulargewicht: 332,27, Fp: 230 °C.

- b) 3',4',5'-Trihydroxyflavon-3-carbonsäure werden in 4 ml absolutem Pyridin gelöst und die Lösung mit 0,57 ml Acetanhydrid versetzt und zwei Stunden gerührt. Sodann wird zur Aufarbeitung mit 20 ml mit Dichlormethan verdünnt, auf eine Mischung aus verdünnter Salzsäure/Eiswasser gegossen und mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Hierbei muß dafür gesorgt werden, daß die wäßrige Phase sauer bleibt (gegebenenfalls muß etwas verdünnte Salzsäure zugesetzt werden). Die Dichlormethan-Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält 0,8 g rohe 3',4',5'-Triacetoxylavon-3-carbonsäure, welche ohne weitere Reinigung sofort weiterverarbeitet wird.

- c) Die vorstehend erhaltene rohe 3',4',5'-Triacetoxylavon-3-carbonsäure wird in 10 ml Dichlormethan gelöst und zur Überführung in ihr gemischtes Anhydrid unter Feuchtigkeitsausschluß bei -20 °C mit 0,44 g Dimethylaminopyridin und 0,16 ml Mesylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird solange reagieren gelassen, bis dünnschichtchromatographisch keine freie Säure mehr nachzuweisen ist.

- d) Zu der vorstehend hergestellten, das gemischte Anhydrid enthaltenden Reaktionslösung wird ein Überschuß von 4-Benzylpiperazin (1 ml) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird zur Bildung der Titelverbindung noch 10 min bei -20 °C und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch zur Aufarbeitung eingeeengt, der verbleibende Rückstand in Methanol aufgenommen, die methanolische Lösung einige Zeit stehengelassen, um eine vollständige Deacylierung zu gewährleisten, sodann eingeeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Äthylacetat extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Die verbleibende rohe Titelverbindung wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel unter leicht erhöhtem Druck (Flash-Chromatographie) unter Verwendung von Dichlormethan/Methanol 1:1 als Elutionsmittel gereinigt. Es werden 200 mg 3',4',5'-Trihydroxy-3-[(4-benzylpiperazin-1-yl)-carbonyl]-3-flavon erhalten.

Summenformel: $C_{27}H_{24}N_2O_6 \cdot 1,2H_2O$, Molekulargewicht: 494,12, Fp: 168-170 °C.

- e) Die Titelverbindung wird analog Beispiel 2b in ihr Monotartrat überführt, wobei das 3',4',5'-Trihydroxy-3-[(4-benzylpiperazin-1-yl)-carbonyl]-3-flavon-tartrat-dihydrat auskristallisiert.

- 50 Summenformel: $C_{31}H_{30}N_2O_{12} \cdot 2H_2O$, Molekulargewicht: 658,60 Fp.: 160-165 °C

Nach den in den vorstehenden Beispielen beschriebenen Verfahren können auch die in der folgenden Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen der Formel I hergestellt werden.

Nach den in Beispiel 6a-6d beschriebenen Verfahren können die in der nachfolgenden Tabelle 2 aufgeführten Flavon-3-carbonsäuren der Formel II und deren Salze hergestellt werden

55

T A B E L L E 1

Bsp Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶ -Z-	Bemerkungen S=Summenformel MG=Molekulargewicht Fp. in °C
15	4'-O-(CH ₂) ₄ -CH ₃	H	H	H	H	4-(2-pyrid)-pip-	HCl: S=C ₄ H ₆ N ₃ O ₄ .2HCl MG=780,92 am
16	H	H	H	H	H	4-CH ₃ -pip-	a) B: S=C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₃ MG=348,4 Fp: 187-190 b) Tart. 0,25H ₂ O S=C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O ₇ .0,25H ₂ O MG=503 Fp: 203-205
17	H	H	H	H	H	4-(2-pyrim)-pip-	B: S=C ₂₄ H ₂₀ N ₄ O ₃ MG=412,44 Fp: 191
18	H	H	H	H	H	1-benz-pipe-NH-	a) B: S=C ₂₈ H ₂₆ N ₂ O ₃ MG=438,52 Fp: 183-185 b) Tart. 1,1H ₂ O S=C ₃₂ H ₃₂ N ₂ O ₇ .1,1H ₂ O MG=608,43 Fp: 123-126
19	H	H	H	H	H	(C ₂ H ₅) ₂ N-(CH ₂) ₃ -NH-	B: S=C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₃ .0,3H ₂ O MG=383,88 Fp: 143-145

B = Base
 Z = unter Zersetzung
 benz = Benzyl
 morph= Morpholin-1-yl
 Tart= Tartarat
 pip = Piperazin-1-yl
 pipe= Piperidin-4-yl
 HCl = Hydrochlorid
 pyrim= 1,3-Pyrimidyl
 phen = Phenyl
 am = amorph
 pyrid= Pyridyl
 pyrro= Pyrrolidin-1-yl

Bsp Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶ - Z -	Bemerkungen S=Summenformel MG=Molekulargewicht Fp. in °C
20	H	H	H	H	H	pyrro-(CH ₂) ₂ -NH-	a) B: S=C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₃ . O, 1H ₂ O MG=364,23 Fp: 137-138 b) HCl: S=C ₂₂ H ₂₃ N ₂ O ₃ Cl .2,2H ₂ O MG 438,52 am
21	H	H	H	H	H	morph-(CH ₂) ₃ -NH-	a) B: S=C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₄ MG=392,42 Fp: 147-149 b) HCl: S=C ₂₃ H ₂₅ N ₂ O ₄ Cl .1,6H ₂ O MG=457,75 am
22	H	H	H	H	H	(C ₂ H ₅) ₂ N-(CH ₂) ₂ -NH-	a) B: S=C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₃ MG=364,45 Fp: 147-148 b) HCl: S=C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₃ .0,2H ₂ O MG 402,69 am
23	H	H	H	H	H	4-benz-pip-(CH ₂) ₄ -NH-	HCl: S=C ₃₁ H ₃₃ N ₃ O ₃ .2,35HCl.3,3H ₂ O MG=640,98 am
24	H	H	H	H	H	4-CH ₃ -pip-(CH ₂) ₄ -NH-	B: S=C ₂₅ H ₂₉ N ₃ O ₃ MG=419,53; Fp: 133-134
25	H	H	H	H	H	4-(2-pyrim)-pip-(CH ₂) ₄ -NH-	HCl: S=C ₂₈ H ₂₉ N ₅ O ₃ .2,5HCl.3,66H ₂ O MG=640,66; Fp: 139-148
26	H	H	H	H	H	4-(2-pyrid)-pip-(CH ₂) ₄ -NH-	N,N,N-Trioxid: S=C ₂₉ H ₃₀ N ₄ O ₆ .3,8H ₂ O MG 599,05; Fp: 125(Z)

Bsp Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶ - Z -	Bemerkungen S=Summenformel MG=Molekulargewicht Fp. in °C
27	H	H	H	H	H	4-(4-F-phen)-pip-(CH ₂) ₄ -NH-	HCl: S=C ₃₀ H ₃₀ N ₃ O ₃ F .2HCl.1,5H ₂ O MG=599,53 am Tart: S=C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₁₀ .1H ₂ O MG=546,53; Fp: 202-209
28	4'-OCH ₃	H	H	H	H	4-CH ₃ -pip-	B: S=C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₅ MG=443,46 Fp: 243
29	3'-OH	4'-OH	H	H	H	4-(2-pyrid)-pip-	Tart: S=C ₃₁ H ₃₀ N ₂ O ₁₀ .2H ₂ O MG=626,62 am
30	3'-OH	H	H	H	H	4-benz-pip-	HCl: S=C ₂₈ H ₂₇ N ₂ O ₄ Cl .1,7H ₂ O MG=521,62 am
31	3'-OCH ₃	H	H	H	H	4-benz-pip-	a) B: S=C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₅ .0,4H ₂ O MG=478,72
32	3',4'-di-OCH ₃	H	H	H	H	4-(2-pyrid)-pip-	Fp: 94-97 b) HCl: S=C ₂₇ H ₂₆ N ₃ O ₅ Cl .2,3H ₂ O MG=549,4
33	3',4'-di-OCH ₃	H	H	H	H	4-benz-pip-	Fp: 141-145 HCl: S=C ₂₉ H ₂₉ N ₂ O ₅ Cl .0,2H ₂ O MG=524,61
34	H	H	H	5,7-di-OCH ₃	5,7-di-OCH ₃	4-(2-pyrid)-pip-	Fp: 149-153 HCl: S=C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₅ .1,1HCl.2H ₂ O MG=547,65 am

Bsp Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁴ - Z -	Bemerkungen S=Summenformel MG=Molekulargewicht Fp. in °C
35	2'-Cl	H	H	H	H	4-(2-pyrid)-pip-	HCl: S=C ₂₅ H ₂₀ N ₃ O ₃ Cl .1,3HCl.1,6H ₂ O MG=522,13 Fp: 130-140
36	4'-OC ₁₄ H ₃₃	H	H	H	H	4-benz-pip-	B: S=C ₄₃ H ₅₄ N ₂ O ₄ MG=664,93 Fp: 76-80
37	4'-OC ₁₄ H ₃₃	H	H	H	H	4-(2-pyrid)-pip-	B: S=C ₄₁ H ₅₃ N ₃ O ₄ MG=651,89 Fp: 87-90
38	4'-OC ₁₄ H ₃₃	H	H	H	H	4-benz-pip-(CH ₂) ₄ -NH-	B: S=C ₄₇ H ₆₃ N ₃ O ₄ MG=736,06; Fp=83
39	3',4',5'-tri-O-CO-CH ₃			H	H	4-(2-pyrid)-pip-	a) B: S=C ₃₁ H ₂₇ N ₃ O ₉ .1H ₂ O MG=603,59 Fp: 184-188 b) Tart: S=C ₃₅ H ₃₃ N ₃ O ₁₅ .2H ₂ O MG=771,69 Fp: 115-120
40	3',4',5'-tri-OCH ₃			H	H	pyrro-(CH ₂) ₂ -NH-	a) B: S=C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O ₆ .0,5H ₂ O MG=461,52 Fp: 129-133 b) HCl: S=C ₂₅ H ₂₉ N ₂ O ₆ Cl .1,1H ₂ O MG=508,79 Fp: 105-110
41	3',4',5'-tri-OCH ₃			H	H	(C ₂ H ₅) ₂ N-(CH ₂) ₃ -NH-	a) B: S=C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O ₆ MG=468,55 Fp: 120-122 b) Tart: S=C ₃₀ H ₃₄ N ₂ O ₁₂ .1H ₂ O MG=636,65 Fp: 82-86

Bsp Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵		R ⁴ - Z -	Bemerkungen S=Summenformel MG=Molekulargewicht Fp. in °C
42	3', 4', 5'-tri-O-CH ₃			H	H	4-benz-pip-		a) B: S=C ₃₃ H ₃₀ N ₂ O ₉ .0, 3H ₂ O MG=604, 01 Fp=198-204 b) Tart: S=C ₃₇ H ₃₄ N ₂ O ₁₃ .2H ₂ O MG=784, 74 Fp=135-142
43	3', 4', 5'-tri-OCH ₃			H	H	(C ₂ H ₅) ₂ N-(CH ₂) ₂ -NH-		a) B: S=C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O ₄ .0, 1H ₂ O MG=456, 32 Fp: 117-120 b) Tart: S=C ₂₉ H ₃₆ N ₂ O ₁₂ .1H ₂ O MG=622, 63 Fp=85-89
44	3', 4', 5'-tri-OCH ₃			H	H	morph-(CH ₂) ₂ -NH-		B: S=C ₂₆ H ₃₀ N ₂ O ₇ .0, 2H ₂ O MG=486, 13 Fp: 106-109
45	3', 4', 5'-tri-OCH ₃			H	H	(C ₂ H ₅) ₂ N-(CH ₂) ₃ -O-		HCl: S=C ₂₆ H ₃₂ N ₂ O ₇ Cl .1, 5H ₂ O MG=533, 02 am Tart: S=C ₃₀ H ₃₄ N ₂ O ₁₃ .1, 5H ₂ O MG=659, 64 Fp=95-104
46	3', 4', 5'-tri-OCH ₃			H	H	morph-(CH ₂) ₃ -NH-		di-HCl: S=C ₃₀ H ₃₃ N ₃ O ₇ Cl ₂ .2H ₂ O MG=654, 54 Fp=160-164
47	3', 4', 5'-tri-OCH ₃			H	H	4-(2-pyrid)-pip-(CH ₂) ₂ -O-		HCl: S=C ₂₄ H ₂₅ N ₂ O ₆ Cl .1, 2H ₂ O MG=518, 57 Fp: 123-127
48	3', 4', 5'-tri-OCH ₃			H	H	(2-pyrid)-(CH ₂) ₂ -NH-		

Bsp Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶ -Z-	Bemerkungen S=Summenformel MG=Molekulargewicht Fp. in °C
49	3', 4', 5'-tri-OCH ₃			H	H	pyrro-(CH ₂) ₂ -O-	HCl: S=C ₂₃ H ₂₇ NO ₇ .1,1HCl.1,3H ₂ O MG=517,02 Fp: 105-108
50	3', 4', 5'-tri-OCH ₃			H	H	(2-pyrid)-(CH ₂) ₂ -O-	HC 1: S=C ₂₄ H ₂₄ NO ₇ Cl .1H ₂ O MG=515,95 Fp=99-103
51	3', 4', 5'-tri-OCH ₃			H	H	4-benz-pip-(CH ₂) ₄ -NH-	di-HCl: S=C ₃₄ H ₄₁ N ₃ O ₆ Cl ₂ .2H ₂ O.0,2CH ₂ Cl ₂ MG=711,64 am
52	3', 4', 5'-tri-OCH ₃			H	H	4-benz-pip-(CH ₂) ₄ -NH-	N,N-Dioxid: S=C ₃₄ H ₃₉ N ₃ O ₈ .3H ₂ O MG=671,71 am
53	3', 4', 5'-tri-OH			H	H	(2-pyrid)-(CH ₂) ₂ -NH-	HCl: S=C ₂₃ H ₁₉ N ₂ O ₆ Cl .1,2H ₂ O MG=476,48
54	3', 4', 5'-tri-OCH ₃			H	H	4-(2-pyrim)-pip-(CH ₂) ₄ -NH-	Fp: 135-140 di-HCl: S=C ₃₁ H ₃₃ N ₅ O ₆ .2,8HCl.4,67H ₂ O MG=759,88
55	3', 4', 5'-tri-OCH ₃			H	H	4-(2-pyrid)-pip-(CH ₂) ₄ -NH-	Fp: 130-136 N,N-Trioxid: S=C ₃₂ H ₃₄ N ₄ O ₉ .2,9H ₂ O MG=672,91 Fp: 125(Z)
56	3', 4', 5'-tri-O-CO-C ₂ H ₅			H	H	4-(2-pyrid)-pip-	B: S=C ₃₄ H ₃₃ N ₃ O ₉ MG=627,65 Fp=139-144
57	3', 4', 5'-tri-O-CO-CH(CH ₃) ₂			H	H	4-(2-pyrid)-pip-	B: S=C ₃₇ H ₃₉ N ₃ O ₉ MG=669,73 Fp: 194-196

Bsp Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶ - 2 -	Bemerkungen S=Summenformel MG=Molekulargewicht Fp. in °C
58	3', 4', 5'-tri-O-CO-(CH ₂) ₂ CH ₃		CH ₃	H	H	4-(2-pyrid)-pip-	B: S=C ₃₇ H ₃₉ N ₃ O ₉ MG=669,73 Fp: 136-139
59	3', 4', 5'-tri-OCH ₃			H	H	4-(4-F-benz)-pip-(CH ₂) ₄ -NH-	HCl: S=C ₃₃ H ₃₄ N ₃ O ₆ F .2HCl.7,7H ₂ O
60	3'-Cl	H	H	6-CH ₃	H	4-(2-pyrid)-pip-	MG=801,31 am a) B: S=C ₂₄ H ₂₂ N ₃ O ₃ Cl MG=459,93 Fp=194-197 b) HCl: S=C ₂₄ H ₂₂ N ₃ O ₃ Cl .1,2HCl.1,1OH ₂ O MG=521,70 Fp=142-146
61	4'-OCH ₃	H	H			4-(2-pyrid)-pip-	HCl: S=C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₄ .2HCl
62	4'-OH	H	H	5,7-di-OH		4-(2-pyrid)-pip-	MG=574,46 am HCl: S=C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₄ .2HCl MG=532,37 am
63	3', 4', 5'-tri-OCH ₃			H	H	4-CH ₃ -pip-(CH ₂) ₄ -NH	HCl: S=C ₂₄ H ₃₅ O ₄ N ₃ .2,6HCl.3,4H ₂ O MG=664,13 am
64	3', 4', 5'-tri-OCH ₃			H	H	4-(2-C ₂ H ₅ -phen)-pip- (CH ₂) ₄ -NH-	B: S=C ₃₅ H ₄₁ N ₃ O ₆ MG=599,73 Fp: 176-177
65	3', 4', 5'-tri-OCH ₃			H	H	4-(2-pyrid)-pip-(CH ₂) ₃ -NH-	HCl: S=C ₃₁ H ₃₄ O ₄ N ₄ .2,1HCl.3,2H ₂ O MG=692,82 am
66	3', 4', 5'-tri-OCH ₃			H	H	pip-(CH ₂) ₄ -NH-	HCl: S=C ₂₇ H ₃₃ N ₃ O ₄ .2HCl MG=568,94 am

T A B E L L E 2

Bsp Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Bemerkungen S=Summenformel MG=Molekulargewicht Fp. in °C
101	H	H	H	H	H	a) f. Säu: S=C ₁₄ H ₁₀ O ₄ MG=266,25 Fp:178-180 b) Na-Salz: S=C ₁₄ H ₉ O ₄ Na MG 288,23 Fp:314-317
102	3'-OCH ₃	H	H	H	H	a) f. Säu: S=C ₁₇ H ₁₂ O ₅ MG=296,28 Fp:171-173 b) Na-Salz: S=C ₁₇ H ₁₁ O ₅ Na; 0,3H ₂ O MG=323,66 Fp:308-310
103	4'-OCH ₃	H	H	H	H	f. Säu: S=C ₁₇ H ₁₂ O ₅ MG=296,28 Fp:187-190
104	3',4',5'-tri-OCH ₃			H	H	a) f. Säu: S=C ₁₉ H ₁₄ O ₇ MG=356,33 Fp:260-262 b) Na-Salz: S=C ₁₉ H ₁₃ O ₇ Na; 1,8H ₂ O MG=410,74 Fp:206-210
105	3',4',5'-tri-OH			H	H	a) f. Säu: S=C ₁₄ H ₁₀ O ₇ ; 1H ₂ O MG=332,27 am b) Na-Salz: S=C ₁₄ H ₉ O ₇ Na; 1,1H ₂ O MG=356,05 am
106	3',4'-di-OH		H	H	H	f. Säu: S=C ₁₄ H ₁₀ O ₆ MG=298,25 Fp:248-252
107	3'-Cl	H	H	6-CH ₃	H	f. Säu: S=C ₁₇ H ₁₁ O ₄ Cl MG=314,73 Fp:217-219
108	2'-Cl	H	H	H	H	f. Säu: S=C ₁₄ H ₉ O ₄ Cl MG=300,70 Fp:140-143

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55 Beispiel 1:

Bsp Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Bemerkungen S=Summenformel MG=Molekulargewicht Fp. in °C
109	4'-OCH ₃	H	H	5,7-di-OCH ₃		f. Säure: S=C ₁₉ H ₁₄ O ₇ MG=356,35 Fp:234-238
110	H	H	H	5,7-di-OCH ₃		f. Säure: S=C ₁₈ H ₁₄ O ₆ MG=326,32 Fp:227-229
111	4'-OH	H	H	5,7-di-OH		f. Säure: S=C ₁₈ H ₁₀ O ₇ MG=314,26 Fp:278-285
112	3',4'-di-OCH ₃		H	H	H	f. Säure: S=C ₁₈ H ₁₄ O ₆ MG=326,31 am
113	4'-O-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	H	H	H	H	f. Säure: C ₃₂ H ₄₂ O ₅ MG=505,68 Fp:132-135
114	4'-OCH ₃	H	H	7-OCH ₃	H	f. Säure: S=C ₁₈ H ₁₄ O ₆ MG=326,31 Fp:239-245
115	4'-OC ₂₀ H ₄₁	H	H	H	H	f. Säure: S=C ₃₈ H ₅₀ O ₅ MG=562,79 Fp:130-134

f. Säure: = freie Säure Na-Salz = Natriumsalz

3-{[4-(2-Pyridyl)-piperazin-1-yl]-carbonyl}-flavon-hydrochlorid enthaltende Tabletten.

Es werden Tabletten in folgender Zusammensetzung pro Tablette hergestellt:

3-{[4-(2-Pyridyl)-piperazin-1-yl]-carbonyl}-flavon-hydrochlorid 20 mg

5 Maisstärke 60 mg

Milchzucker 135 mg

Gelatine (als 10%-ige Lösung) 6 mg

Der Wirkstoff, die Maisstärke und der Milchzucker werden mit der 10 %-igen Gelatine-Lösung eingedickt. Die Paste wird zerkleinert und das entstandene Granulat wird auf ein geeignetes Blech gebracht und getrocknet. Das getrocknete Granulat wird durch eine Zerkleinerungsmaschine geleitet und in einem Mixer mit weiteren folgenden Hilfsstoffen vermischt:

Talkum 5 mg

Magnesiumstearat 5 mg

Maisstärke 9 mg

15 und sodann zu Tabletten von 240 mg verpreßt.

20

25

30

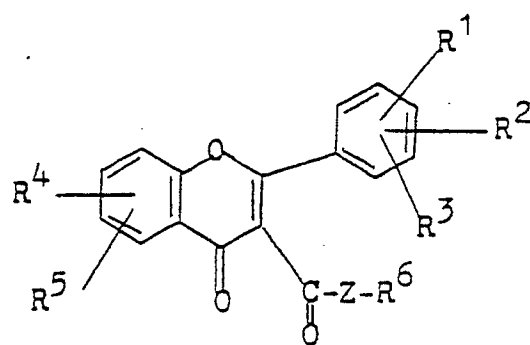
35

40

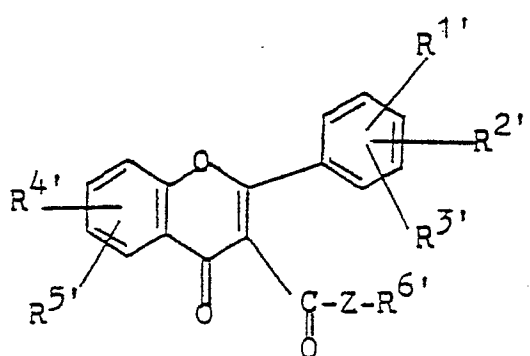
45

50

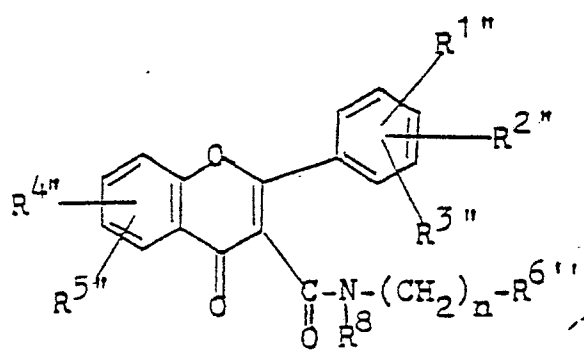
55



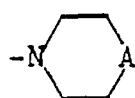
I



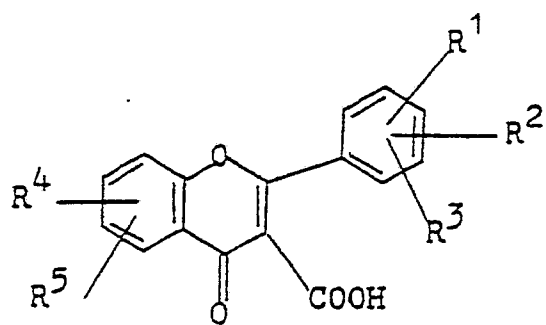
Ia



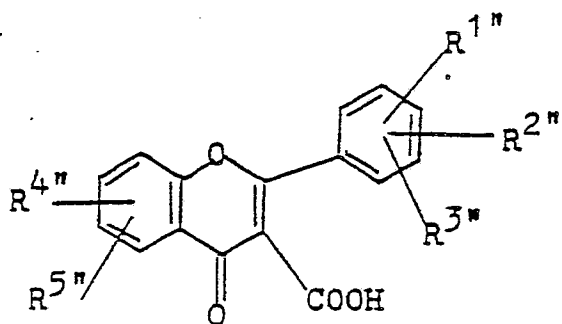
Ib



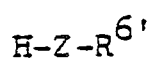
a



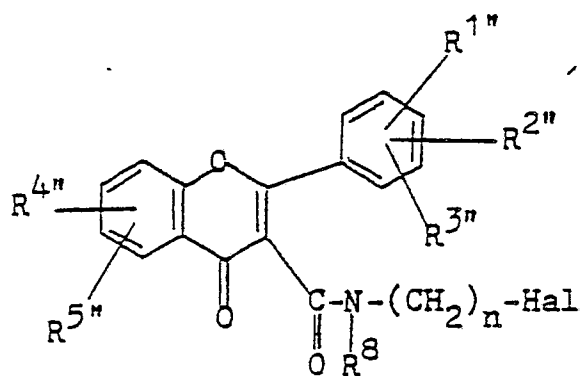
II



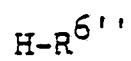
IIa



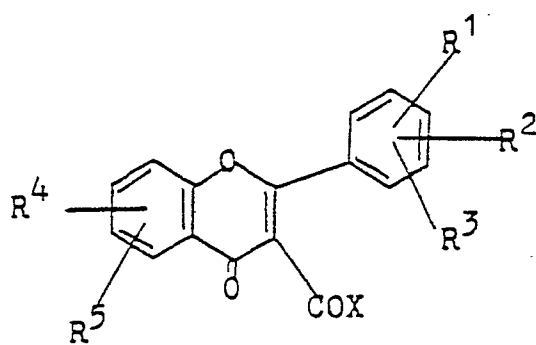
III



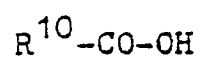
IV



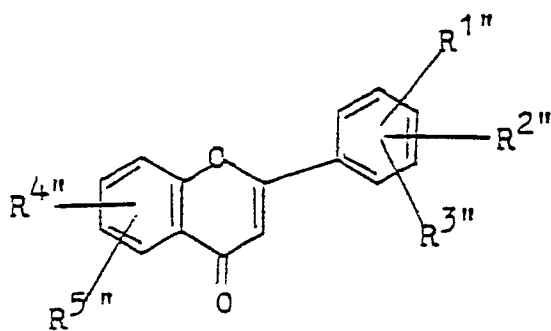
V



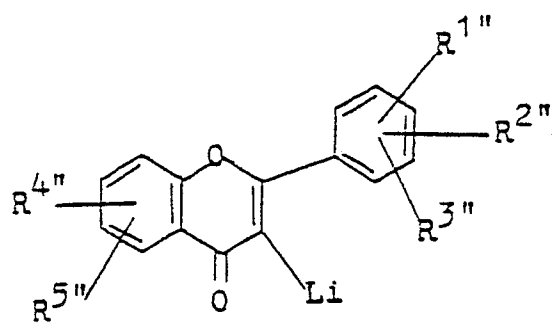
VI



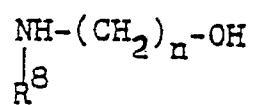
VII



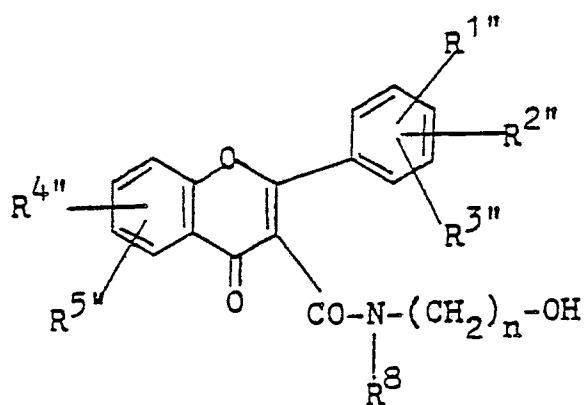
VIII



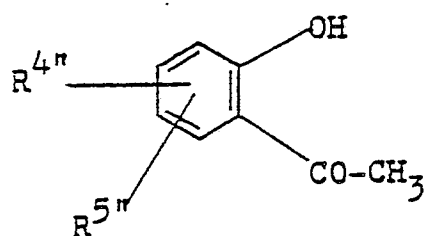
IX



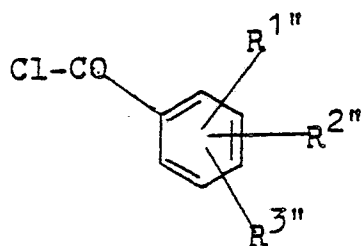
X



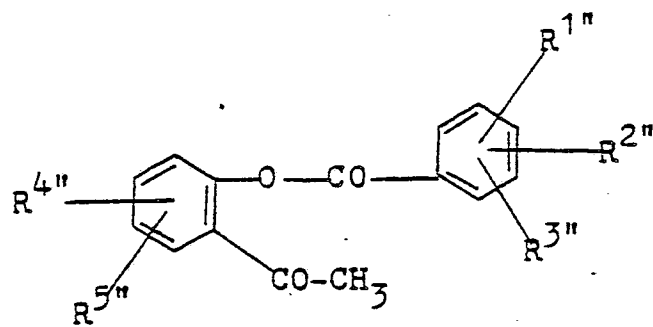
XI



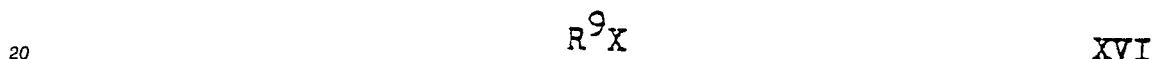
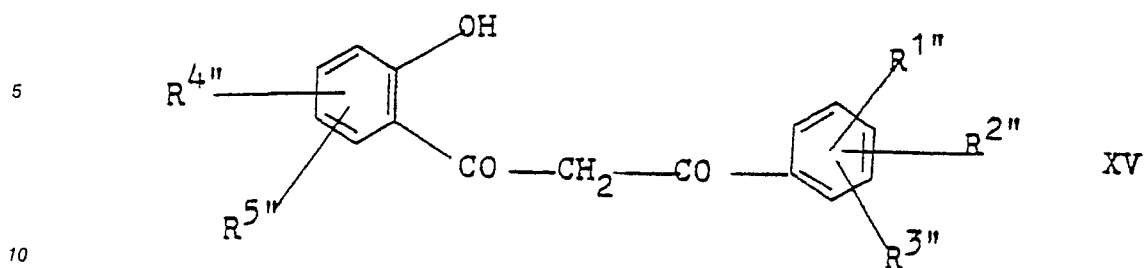
XII



XIII

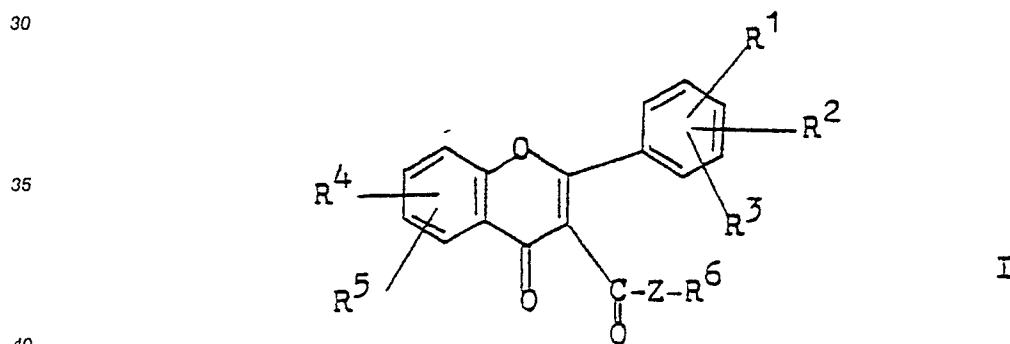


XIV



Ansprüche

1. Flavon-3-carbonsäure-Verbindungen der allgemeinen Formel I



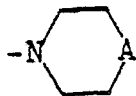
worin

- 45
- R^1 Wasserstoff, niederes Alkyl, Halogen, Hydroxy, niederes Alkylcarbonyloxy oder eine R^9 -O-Gruppe, worin R^9 für eine Alkyl- oder Alkenylgruppe mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen steht, bedeutet,
- R^2 Wasserstoff, niederes Alkyl, Halogen, Hydroxy, niederes Alkylcarbonyloxy oder eine R^9 -O-Gruppe, worin R^9 obige Bedeutung besitzt, bedeutet, und
- R^3 Wasserstoff, niederes Alkyl, Halogen, Hydroxy, niederes Alkylcarbonyloxy oder eine R^9 -O-Gruppe, worin R^9 obige Bedeutung besitzt, bedeutet, oder
- 50 von den Substituenten R^1 bis R^3 zwei an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind und gemeinsam eine Alkylendioxygruppe mit 1-2 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei jedoch, wenn mehrere der Substituenten R^1 bis R^3 sauerstoffhaltige Reste darstellen, diese Reste identisch sind,
- R^4 Wasserstoff, niederes Alkyl, Halogen, Hydroxy, niederes Alkylcarbonyloxy oder eine R^9 -O-Gruppe, worin R^9 obige Bedeutung besitzt, bedeutet, und
- 55 R^5 Wasserstoff, niederes Alkyl, Halogen, Hydroxy, niederes Alkylcarbonyloxy oder eine R^9 -O-Gruppe, worin R^9 obige Bedeutung besitzt, bedeutet, oder
- R^4 und R^5 an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind und gemeinsam eine Alkylendioxygruppe

mit 1-2 Kohlenstoffatomen bilden,

wobei jedoch, falls beide Substituenten R^4 und R^5 sauerstoffhaltige Reste darstellen, diese Reste identisch sind, und, falls R^1 , R^2 und/oder R^3 Hydroxy- oder niedere Alkylcarbonyloxy-Gruppen darstellen, sauerstoffhaltige Reste R^4 und/oder R^5 mit diesen Gruppen identisch sind,

5 R^6 eine durch niederes Alkyl disubstituierte Aminogruppe, eine Pyridyl- oder Pyrimidylgruppe, eine 1-Benzylpiperidin-4-yl-Gruppe oder die Gruppe a darstellt,



a

10 worin

A eine Bindung, die Methylengruppe, Sauerstoff oder eine N- R^7 -Gruppe, bedeutet, worin

15 R^7 Wasserstoff, niederes Alkyl, eine Pyridyl- oder Pyrimidylgruppe oder eine gegebenenfalls durch niederes Alkyl oder Halogen substituierte Benzyl- oder Phenylgruppe bedeutet,

Z eine $Y-(CH_2)_n$ -Gruppe bedeutet, worin

Y eine NR^8 -Gruppe, worin R^8 Wasserstoff oder niederes Alkyl ist, oder, falls keiner der Reste R^1 - R^5 Hydroxy oder niederes Alkylcarbonyloxy ist, Y auch Sauerstoff bedeutet, und

20 n eine ganze Zahl von 2-4 oder, falls R^6 eine 1-Benzylpiperidin-4-yl-Gruppe ist, auch Null bedeutet, oder

Z auch eine Bindung bedeutet, falls R^6 für eine Gruppe a steht, worin A eine N- R^7 -Gruppe ist, sowie N-Oxide und/oder Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I.

25 2. Flavon-3-carbonsäure-Verbindungen gemäß Anspruch 1, worin R^1 niederes Alkoxy oder Hydroxy, R^2 Wasserstoff, niederes Alkoxy oder Hydroxy und R^3 Wasserstoff, niederes Alkoxy oder Hydroxy bedeuten und R^4 und R^5 Wasserstoff bedeuten.

3. Flavon-3-carbonsäure-Verbindungen gemäß Anspruch 2, worin R^1 und R^2 je Methoxy oder Hydroxy und R^3 Wasserstoff, Methoxy oder Hydroxy bedeuten.

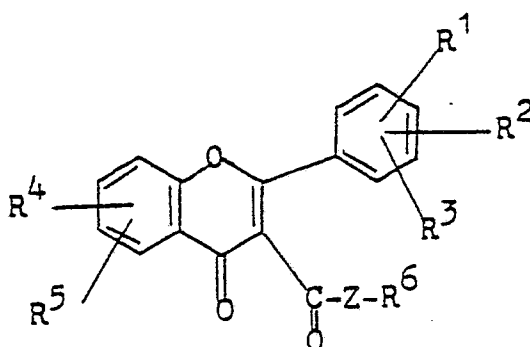
4. Flavon-3-carbonsäure-Verbindungen gemäß Anspruch 1, 2 oder 3, worin R^6 eine Gruppe a) darstellt, worin A eine NR^7 -Gruppe bedeutet, und Z für eine Bindung steht.

30 5. Flavon-3-carbonsäure-Verbindungen gemäß Anspruch 1, 2 oder 3, worin Z eine $Y(CH_2)_n$ -Gruppe bedeutet, worin Y für NH steht und n für 2 - 4 steht.

6 Flavon-3-carbonsäure-Verbindungen gemäß Anspruch 5, worin n für 4 steht und R^6 einen 4-(Pyridyl)-piperazin-Rest bedeutet.

7. Arzneimittel enthaltend eine pharmakologisch wirksame Menge einer Flavon-3-carbonsäure-Verbindung gemäß Anspruch 1 und übliche pharmazeutische Hilfs- und/oder Trägerstoffe.

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



I

50 worin

R^1 Wasserstoff, niederes Alkyl, Halogen, Hydroxy, niederes Alkylcarbonyloxy oder eine R^9 -O-Gruppe, worin R^9 für eine Alkyl- oder Alkenylgruppe mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen steht, bedeutet,

55 R^2 Wasserstoff, niederes Alkyl, Halogen, Hydroxy, niederes Alkylcarbonyloxy oder eine R^9 -O-Gruppe, worin R^9 obige Bedeutung besitzt, bedeutet, und

R^3 Wasserstoff, niederes Alkyl, Halogen, Hydroxy, niederes Alkylcarbonyloxy oder eine R^9 -O-Gruppe, worin R^9 obige Bedeutung besitzt, bedeutet, oder

von den Substituenten R^1 bis R^3 zwei an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind und gemeinsam

eine Alkylendioxygruppe mit 1-2 Kohlenstoffatomen bedeuten,

wobei jedoch, wenn mehrere der Substituenten R^1 bis R^3 sauerstoffhaltige Reste darstellen, diese Reste identisch sind,

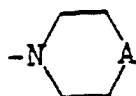
R^4 Wasserstoff, niederes Alkyl, Halogen, Hydroxy, niederes Alkylcarbonyloxy oder eine R^9 -O-Gruppe, worin R^9 obige Bedeutung besitzt, bedeutet, und

R^5 Wasserstoff, niederes Alkyl, Halogen, Hydroxy, niederes Alkylcarbonyloxy oder eine R^9 -O-Gruppe, worin R^9 obige Bedeutung besitzt, bedeutet, oder

R^4 und R^5 an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind und gemeinsam eine Alkylendioxygruppe mit 1-2 Kohlenstoffatomen bilden,

wobei jedoch, falls beide Substituenten R^4 und R^5 sauerstoffhaltige Reste darstellen, diese Reste identisch sind, und, falls R^1 , R^2 und/oder R^3 Hydroxy- oder niedere Alkylcarbonyloxy-Gruppen darstellen, sauerstoffhaltige Reste R^4 und/oder R^5 mit diesen Gruppen identisch sind,

R^6 eine durch niederes Alkyl disubstituierte Aminogruppe eine Pyridyl- oder Pyrimidylgruppe, eine 1-Benzylpiperidin-4-yl-Gruppe oder die Gruppe a darstellt,



a

worin

A eine Bindung, die Methylengruppe, Sauerstoff oder eine N- R^7 -Gruppe bedeutet, worin

R^7 Wasserstoff, niederes Alkyl, eine Pyridyl- oder Pyrimidylgruppe oder eine gegebenenfalls durch niederes Alkyl oder Halogen substituierte Benzyl- oder Phenylgruppe bedeutet,

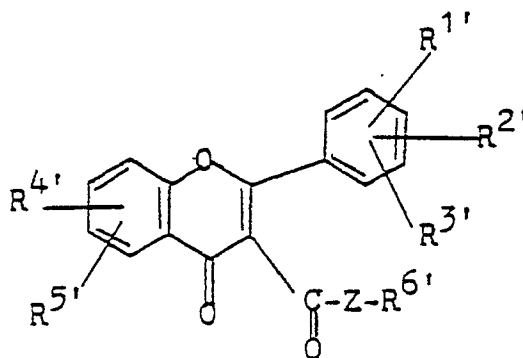
Z eine $Y-(CH_2)_n$ -Gruppe bedeutet, worin

Y eine NR^8 -Gruppe, worin R^8 Wasserstoff oder niederes Alkyl ist, oder, falls keiner der Reste R^1 - R^5 Hydroxy oder niederes Alkylcarbonyloxy ist, Y auch Sauerstoff bedeutet, und

n eine ganze Zahl von 2-4 oder, falls R^6 eine 1-Benzylpiperidin-4-yl-Gruppe ist, auch Null bedeutet, oder

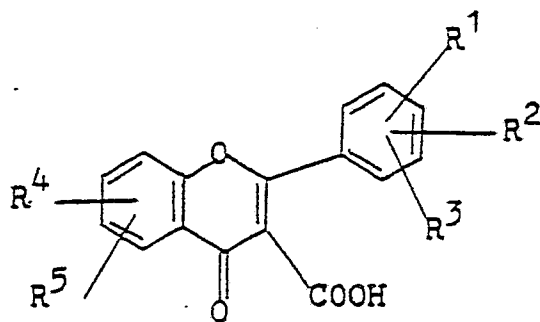
Z auch eine Bindung bedeutet, falls R^6 für eine Gruppe a steht, worin A eine N- R^7 -Gruppe ist, sowie N-Oxide und/oder Säureadditionssalzen, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia



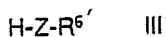
Ia

worin $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$ und $R^{5'}$ die für R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme von niederem Alkylcarbonyloxy besitzen, Z obige Bedeutung besitzt und $R^{6'}$ die für R^6 angegebene Bedeutung mit Ausnahme solcher Gruppen, worin R^7 Wasserstoff bedeutet, besitzt, reaktive Derivate von Säuren der allgemeinen Formel II



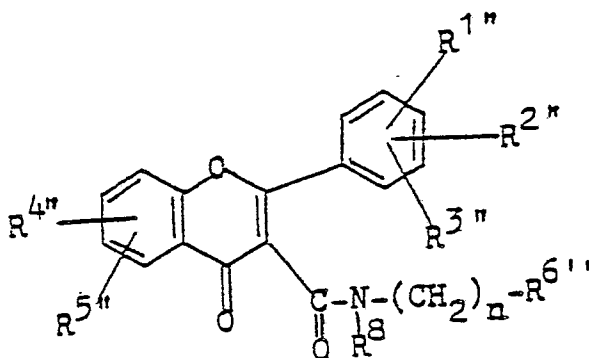
II

worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 obige Bedeutung besitzen, jedoch allfällige Hydroxygruppen mit einer Schutzgruppe versehen sind, mit Verbindungen der allgemeinen Formel III



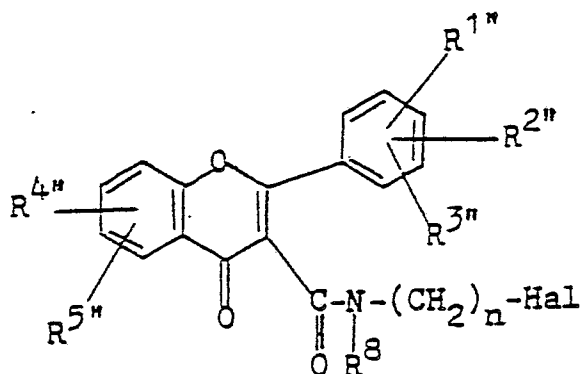
III

worin $R^{6'}$ und Z obige Bedeutung besitzen, umgesetzt, oder
b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ib



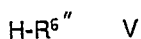
Ib

worin n und R^8 obige Bedeutung besitzen, $R^{1''}$, $R^{2''}$, $R^{3''}$, $R^{4''}$ und $R^{5''}$ die für R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 angegebenen Bedeutung mit Ausnahme von Hydroxy und niederem Alkylcarbonyloxy besitzen, und $R^{6''}$ eine durch niederes Alkyl disubstituierte Aminogruppe oder die oben definierte Gruppe a bedeutet, Verbindungen der allgemeinen Formel IV



IV

worin $R^{1''}$, $R^{2''}$, $R^{3''}$, $R^{4''}$, $R^{5''}$, n und R^8 obige Bedeutung besitzen und Hal Halogen bedeutet, mit Aminen der allgemeinen Formel V

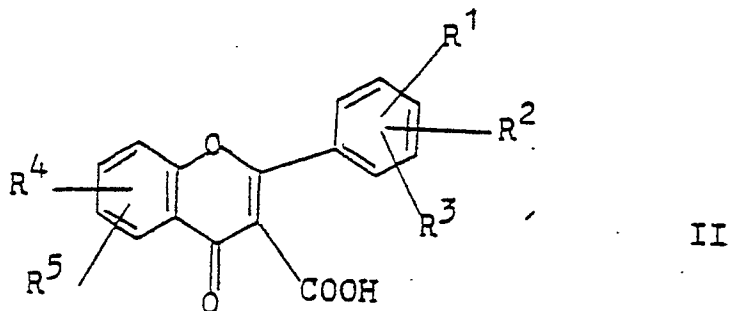


V

worin $R^{6''}$ obige Bedeutung besitzt, umgesetzt, und gewünschtenfalls zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und/oder R^5 niedere Alkylcarbonyloxy-Gruppen bedeuten, in Verbindungen

der Formel Ia, worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und/oder R^5 freie Hydroxygruppen bedeuten, diese zu niederen Alkylcarbonyloxy-Gruppen acyliert und/oder gewünschtenfalls zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und/oder R^5 freie Hydroxygruppen bedeuten, in Verbindungen der Formel I, worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und/oder R^5 niedere Alkoxygruppen bedeuten, diese in freie Hydroxygruppen überführt und/oder zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R^7 Wasserstoff bedeutet, aus erhaltenen Verbindungen der Formel I, worin R^7 Benzyl bedeutet, die Benzylgruppe abspaltet, und gewünschtenfalls Verbindungen der allgemeinen Formel I zu ihren N-Oxiden oxidiert und/oder in Säureadditionssalze überführt oder die Säureadditionssalze in die freien Verbindungen überführt.

9. 3-Flavoncarbonsäuren der allgemeinen Formel II



worin

R^1 Wasserstoff, niederes Alkyl, Halogen, Hydroxy, niederes Alkylcarbonyloxy oder eine R^9 -O-Gruppe, worin R^9 für eine Alkyl- oder Alkenylgruppe mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen steht, bedeutet,

R^2 Wasserstoff, niederes Alkyl, Halogen, Hydroxy, niederes Alkylcarbonyloxy oder eine R^9 -O-Gruppe, worin R^9 obige Bedeutung besitzt, bedeutet, und

R^3 Wasserstoff, niederes Alkyl, Halogen, Hydroxy, niederes Alkylcarbonyloxy oder eine R^9 -O-Gruppe, worin R^9 obige Bedeutung besitzt, bedeutet, wobei jedoch ein in 2'-Stellung stehender Substituent nur dann Methoxy bedeutet, wenn mindestens einer der übrigen Substituenten R^1 - R^5 , nicht Wasserstoff bedeutet, oder

von den Substituenten R^1 bis R^3 zwei an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind und gemeinsam eine Alkylendioxygruppe mit 1-2 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei jedoch, wenn mehrere der Substituenten R^1 bis R^3 sauerstoffhaltige Reste darstellen, diese Reste identisch sind,

R^4 Wasserstoff, niederes Alkyl, Halogen, Hydroxy, niederes Alkylcarbonyloxy oder eine R^9 -O-Gruppe, worin R^9 obige Bedeutung besitzt, bedeutet, und

R^5 Wasserstoff, niederes Alkyl, Halogen, Hydroxy, niederes Alkylcarbonyloxy oder eine R^9 -O-Gruppe, worin R^9 obige Bedeutung besitzt, bedeutet, oder

R^4 und R^5 an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind und gemeinsam eine Alkylenkette mit 1-2 Kohlenstoffatomen bilden,

wobei jedoch, falls R^4 und R^5 sauerstoffhaltige Reste darstellen, diese Reste identisch sind, und, falls R^1 , R^2 und/oder R^3 Hydroxy darstellen, sauerstoffhaltige Reste R^4 und/oder R^5 ebenfalls Hydroxy darstellen, und wobei mindestens einer der Substituenten R^1 bis R^5 nicht Wasserstoff bedeutet, und, falls R^1 , R^2 und R^3 Wasserstoff und R^4 5-Methyl bedeuten, R^5 nicht 7-Methyl bedeutet, und deren Salze.